

**Intra/extrazellulärer Lithiumquotient:
Bestimmung der Lithiumkonzentrationen in den
Erythrozyten und im Plasma und
Registrierung des psychopathologischen Befundes
bei ambulanten Patienten unter Lithiumdauertherapie**

Samuel Wajsberg

1976

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Intra/extrazellulärer Lithiumquotient:

Bestimmung der Lithiumkonzentrationen in den Erythrozyten
und im Plasma und Registrierung des psychopathologischen
Befundes bei ambulanten Patienten unter Lithiumdauertherapie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Samuel Wajsberg

aus

München

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Matussek
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	1.6.1976



MEINEN ELTERN

I. EINLEITUNG	3
II. PROBLEMGESTALTUNG DER ELTERN UND KINDE	7
1. Entwicklung des Kindes	7
2. Elternrollen im Kindesalter	8
3. Entwicklung der Eltern	9
III. VERHALTEN UND WERDEN	10
1. Verhalten	10
2. Persönlichkeitsentwicklung und Werte	11
3. Elternrollen im Kindesalter	12
4. Entwicklung des Kindes	13
IV. ERLEBNISSE	14
1. Entwicklung des Kindes	14
2. Persönlichkeitsentwicklung und Werte	15
3. Elternrollen im Kindesalter	16
4. Entwicklung des Kindes	17
5. Persönlichkeitsentwicklung und Werte	18
6. Elternrollen im Kindesalter	19
7. Entwicklung des Kindes	20
V. ZUSAMMENFASSUNG	21
1. Entwicklung des Kindes	21
2. Persönlichkeitsentwicklung und Werte	22
3. Elternrollen im Kindesalter	23
4. Entwicklung des Kindes	24
5. Persönlichkeitsentwicklung und Werte	25
6. Elternrollen im Kindesalter	26
7. Entwicklung des Kindes	27
VI. LITERATURVERWEISE	28
1. Entwicklung des Kindes	28
2. Persönlichkeitsentwicklung und Werte	29
3. Elternrollen im Kindesalter	30
4. Entwicklung des Kindes	31
5. Persönlichkeitsentwicklung und Werte	32
6. Elternrollen im Kindesalter	33
7. Entwicklung des Kindes	34

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	1
II. PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	6
A. Bestimmung der intrazellulären Lithiumkonzentration	6
B. Untersuchungen an Patienten unter Lithiumdauertherapie	7
C. Zielsetzung der Arbeit	9
III. PATIENTENGUT UND METHODIK	10
A. Patientengut	10
B. Psychopathologische Befunderhebung und Verlaufsbeurteilung	13
C. Untersuchungsgang und Messungen	16
D. Auswertung der Ergebnisse	23
IV. ERGEBNISSE	25
A. Zusammenhang zwischen Alter und intraerythrozytärer Lithiumanreicherung	28
B. Einfluß zusätzlich applizierter Psychopharmaka auf den Ery/Plasma-Lithiumquotienten	29
C. Beziehung zwischen dem intra/extrazellulären Lithiumanteil und psychopathologischen Meßdaten im intraindividuellen Verlauf	31
D. Beziehung zwischen dem intra/extrazellulären Lithiumgehalt und psychopathologischen Meßdaten im interindividuellen Vergleich	33
E. Beziehung zwischen psychopathologischer Befundung und gemessenen Lithiumkonzentrationen ..	37
F. Verhalten des Ery/Plasma-Lithiumquotienten im intra- und interindividuellen Verlauf	40
V. DISKUSSION	44
A. Erythrozyten als Modell für intrazelluläres Kompartiment	45
B. Zur Änderung des Verteilungsverhältnisses von intrazellulärer zu extrazellulärer Lithiumkonzentration im Verlauf manisch-depressiver Psychosen	46

	<u>Seite</u>
C. Verteilung des Lithiumions in intra- und extra- zellulären Kompartimenten während verschiedener Stadien der manisch-depressiven Krankheit	51
VI. ZUSAMMENFASSUNG	57
VII. LITERATURVERZEICHNIS	60
IV. DISKUSSION	
A. Zusammenfassung der Ergebnisse	
B. Stellungnahme zu den Ergebnissen	
C. Bedeutung der Ergebnisse	
D. Zusammenfassung der Ergebnisse	
E. Zusammenfassung der Ergebnisse	
F. Zusammenfassung der Ergebnisse	
G. Zusammenfassung der Ergebnisse	
H. Zusammenfassung der Ergebnisse	
I. Zusammenfassung der Ergebnisse	
J. Zusammenfassung der Ergebnisse	
K. Zusammenfassung der Ergebnisse	
L. Zusammenfassung der Ergebnisse	
M. Zusammenfassung der Ergebnisse	
N. Zusammenfassung der Ergebnisse	
O. Zusammenfassung der Ergebnisse	
P. Zusammenfassung der Ergebnisse	
Q. Zusammenfassung der Ergebnisse	
R. Zusammenfassung der Ergebnisse	
S. Zusammenfassung der Ergebnisse	
T. Zusammenfassung der Ergebnisse	
U. Zusammenfassung der Ergebnisse	
V. Zusammenfassung der Ergebnisse	
W. Zusammenfassung der Ergebnisse	
X. Zusammenfassung der Ergebnisse	
Y. Zusammenfassung der Ergebnisse	
Z. Zusammenfassung der Ergebnisse	

Die der vorgelegten Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden in der Zeit des Sommersemesters 1973 und des Wintersemesters 1973/74 in der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Hippus, Direktor der Psychiatrischen Klinik der Universität München, danke ich für die Ermöglichung der Teilnahme an einem Forschungsvorhaben seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. N. Matussek danke ich für die Überlassung des Themas und eines Arbeitsplatzes in seiner Abteilung.

Herrn Dr. W. Greil gilt mein besonderer Dank für die Planung und wichtige Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. H. Torchalla danke ich für viele Hinweise und die klinische Betreuung der Patienten.

Herrn Dr. E. Markianos danke ich für seine freundliche Unterstützung, und allen Mitarbeitern der Neurochemischen Abteilung danke ich für ihr Entgegenkommen.

I. EINLEITUNG

Das Krankheitsbild des depressiven Syndroms stellt seit jeher einen Hauptanteil des Patientengutes psychiatrischer Kliniken dar.

Nach vorsichtigen Schätzungen leiden ca. 20 Millionen Menschen in der Welt an dieser Krankheit (34).

Seit Einführung der modernen Psychopharmaka konnten eindrucksvolle, oft verblüffende therapeutische Resultate erreicht werden.

Zur Zeit sind folgende Klassen von Psychopharmaka bei der Behandlung des depressiven Syndroms klinisch relevant (23):

1. Antidepressiva

a) trizyklische Thymoleptika

I) vom Imipramin-Typ, die neben der depressionslösenden Hauptwirkung auch einen aktivierenden Effekt haben.

II) vom Amitriptylin-Typ, die depressionslösend und zugleich dämpfend wirken.

b) MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Inhibitor-Typ), deren depressionslösende Wirkung mit einer sehr ausgeprägten psychomotorisch aktivierenden Wirkung verknüpft ist.

2. Neuroleptika und Tranquilizer, die an sich ihren Hauptindikationsbereich außerhalb der Depressionstherapie haben, jedoch eine antidepressive Komponente besitzen.

3. Lithiumsalze

Ihre Einführung stellt einen entscheidenden Fortschritt der Depressionsbehandlung im letzten Jahrzehnt dar. Lithium besitzt zwar keinen ausgesprochenen antidepressiven Effekt, hat aber als einziges Psychopharmakon eine prophylaktische Potenz, indem es nach langfristiger Anwendung erneute Manifestationen der manisch depressiven Krankheit verhindert.

Auch unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten nimmt Lithium eine Sonderstellung ein:

- Es ist ein monovalentes Ion und wird nicht metabolisiert.
- Es wird nicht an Plasmaproteine gebunden.
- Es ist leicht im Plasma nachzuweisen. (37)

Bevor jedoch Lithiumsalze ihren Stellenwert in der Reihe der psychotrop wirksamen Substanzen gefunden haben, wurden sie bereits in anderen medizinischen Fachbereichen eingesetzt. So empfahl A.B. GARROD 1859 Lithium zur Behandlung von Gicht und Nierensteinen (15). Später wurde Lithium als Natriumersatz an Patienten, die wegen Herzinsuffizienz eine kochsalzarme Diät einhalten mußten, verabreicht. Diese Darreichung von Lithium, die oft unkontrolliert durchgeführt wurde, gab Anlaß zu Berichten über gefährliche toxische Erscheinungen bis hin zu Todesfällen, was zur Folge hatte, daß das Lithium als Medikament wieder verschwand.

Diese frühen Lithiumanwendungen waren trotz ihrer unbefriedigenden Ergebnisse im Augenblick ihrer Einführung in die Therapie aber durchaus vernünftig insofern, als sie auf Ein-

sichten oder zumindest auf mehr oder minder vernünftigt begründeten Hypothesen über die Pathophysiologie der Krankheit und die pharmakologische Wirkung der Droge beruhten. So rührte der Einsatz des Lithiums bei Gicht und Nierensteinen aus der experimentellen Erfahrung her, daß Lithiumurat leicht löslich ist. Man nahm an, daß Lithium in hohen Konzentrationen die Bildung von schwerlöslichen Calciumuratsteinen verhindern könne, einem rein theoretischen Gedankenmodell.

Der Anwendung des Lithiumions als Natriumersatz lag die Vorstellung zugrunde, daß Lithium nicht in dem Maße wie Natrium resorbiert würde, sich daher nicht im Gewebe anreichere und somit auch keine Ödeme entstehen könnten. Abgesehen von den beträchtlichen toxischen Nebenwirkungen, die manchmal letal endeten, erwies sich auch diese Ansicht als unrichtig.

Erst wesentlich später, nämlich 1949, wurde die psychotrope Wirkung des Lithiums erkannt. Damals berichtete CADE über den günstigen therapeutischen Effekt des Lithiums auf Manien (8). Doch im Gegensatz zu den ersten Anwendungsversuchen der Lithiumtherapie berief sich diese psychiatrische Anwendungsmöglichkeit auf rein empirisch gewonnene Erfahrungen. Es gab keine anderen Beobachtungen und Hypothesen über die pathophysiologischen Zusammenhänge der Wirkungsweise als die zufällig an Meerschweinchen beobachtete sedierende Wirkung des Lithiums (15).

Seither hat sich jedoch die Anwendung des Lithiums in der Psychiatrie nach und nach durchgesetzt. Nachträglich konnte durch sorgfältige pharmakologische und klinische Studien in

verschiedenen Ländern schlüssig gezeigt werden, daß Lithium eine prophylaktische Wirkung sowohl auf bipolare manisch-depressive Psychosen als auch auf den unipolaren Krankheitsverlauf ausübt (2)(5)(30). Ferner gilt die therapeutische Wirkung auf Manien als gesichert (15)(36).

Mit der zunehmenden Aufmerksamkeit, die die klinische Psychiatrie der Anwendung von Lithiumsalzen in den letzten Jahren entgegenbrachte, wandte sich auch die mehr biologisch ausgerichtete psychiatrische Forschung diesem Medikament zu. Dabei konnte einerseits eine ganze Reihe früherer Beobachtungen bestätigt werden, während andererseits eine Fülle neuer Aspekte und Arbeitshypothesen hinzukam, die sich nicht ohne weiteres in bestehende Vorstellungen einfügen lassen.

Dennoch gibt es einige allgemeine Übereinstimmungen:

- Der Wirkort des Lithiumions soll sich im Zentralnervensystem befinden.
- Dort soll Lithium seinen regulativen und stabilisierenden Effekt über multifaktorielle Einwirkung ausüben:

Lithium beeinflusst die Verteilung der anderen monovalenten und bivalenten Kationen an der Zellmembran. Als extrazelluläres Ion bewirkt es eine kaliumähnliche Stimulation der Natriumpumpe, während es als intrazelluläres Ion mit Natrium um die Pumpenfunktion konkurriert (17)(28)(28a). Durch Änderung im Verhältnis von intra/extrazellulärem Ionengradienten verändert Lithium den Stoffwechsel der biogenen Amine hinsichtlich ihrer Synthese, Aufnahme und

Freisetzung (10)(24)(25)(27)(9). Neuerdings versucht man die Änderung der Permeabilitätsverhältnisse an der Zellmembran auch durch direkte Einwirkung des Lithiums auf die ATP-asen und Adenylzyklasen der Zellmembran zu erklären (7)(29)(17)(33).

Da sich die bisher bekannten Wirkungsmechanismen des Lithiums noch nicht zu einer umfassenden Theorie zusammenfügen lassen, erhalten kasuistische Mitteilungen und Verlaufsbeobachtungen neben spezifischen biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen eine besondere Bedeutung.

II. PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

A) Bestimmungen der intrazellulären Lithiumkonzentration

Bei der Therapie manisch-depressiver Patienten mit Lithium galt bis vor kurzer Zeit die Annahme, daß - nach Einstellung eines dynamischen Gleichgewichtes zwischen Blut und Gewebe - Bestimmungen der Lithiumkonzentration im Serum eine zuverlässige Überwachung der Therapie gewährleisten würden (3) (32)(35)(37). In Anbetracht der wichtigen Rolle der Zellmembran und der sich daraus ergebenden qualitativ unterschiedlichen Wirkung von intra- bzw. extrazellulär angereichertem Lithium halten wir es für angebracht, auch in der klinischen Routine neben den Serumkonzentrationsbestimmungen Lithium auch jenseits von Membranbarrieren zu messen.

Die unterschiedliche Wirkung von intrazellulär und extrazellulär angereichertem Lithium konnte am Beispiel von Thrombozytenaggregationshemmung und der Thrombozytenaggregationsstimulation gezeigt werden (18).

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ergab sich, daß intrazellulär in Erythrozyten gemessenes Lithium besser die Konzentrationsverhältnisse im Gehirn widerspiegelt als die Lithiumkonzentration im Plasma (13). Klinische Untersuchungen von MENDELS und FRAZER unterstützen diese Ansicht. Sie berichten, daß Patienten unter Lithium-Dauertherapie sich bezüglich der intrazellulären Anreicherung des Medikamentes unterscheiden, obwohl sie äquivalente Dosen unter stan-

dardisierten Bedingungen einnehmen und ähnliche Plasmakonzentrationen aufweisen. Auch soll das Lithium den Autoren zufolge bei depressiven Patienten mit einem hohen intraerythrozytären Lithiumspiegel therapeutisch wirksamer sein als bei Patienten mit niedriger intraerythrozytärer Lithiumkonzentration (28). Es ist schließlich von Bedeutung, daß HO und Mitarbeiter über toxische Erscheinungen bei Ratten nach Applikation von Lithiumdosen von 4 mequiv./kgKG berichteten. Diese toxischen Erscheinungen konnten nach Applikation von 2 mequivalent
kg Körpergewicht nicht beobachtet werden, obwohl beide Dosierungen keine signifikant unterschiedlichen Plasmakonzentrationen erzeugten (zitiert in (13)).

Vorbehaltlich der Tatsache, daß diese teilweise an Ratten und unter rein experimentellen Bedingungen gewonnenen Daten auf die physiologischen Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können, legen sie doch die Vermutung nahe, daß es sinnvoller und zuverlässiger sei, zur Überwachung der therapeutischen und eventuell drohender toxischer Wirkungen die intrazellulären Lithiumkonzentrationen in ihrem Verhältnis zum Plasmaspiegel heranzuziehen, d.h. den intra/extrazellulären Lithiumquotienten zu bestimmen.

B) Untersuchungen an Patienten unter Lithiumdauertherapie

Die systematische Erfassung der Verteilung der Lithiumkonzentration in intra- und extrazellulären Kompartimenten im Verlauf der manisch-depressiven Krankheit, d.h. während des freien

Intervalles und beim Auftreten von Krankheitsphasen mit zeitlich klar abgrenzbarer Änderung des psychischen Zustandes erfordert Langzeituntersuchungen. Diese schaffen dann die besten Voraussetzungen für relevante Einsichten, wenn sie unter Zusammenwirken klinisch-biochemischer Beobachtung mit metrischen und statistischen Methoden erfolgen.

Am zuverlässigsten ließe sich dies durch stationäre Aufnahme der Patienten in eine eigens eingerichtete Forschungsabteilung einer psychiatrischen Klinik durchführen.

Für die Patienten jedoch sind derartige, von rein wissenschaftlichen Fragestellungen diktierten Vorgehensweisen mit teilweise beträchtlichen Unannehmlichkeiten verbunden (28). Der große technische und personelle Aufwand hat zur Folge, daß das zu untersuchende Kollektiv klein ist, was zu einer gewissen Vorselektion unter den Patienten führen muß. Darüber hinaus ist die zeitliche Ausdehnbarkeit solcher Studien begrenzt. Charakteristisch für das depressive Syndrom ist jedoch auch der zeitliche Verlauf. Wir entschlossen uns für die Möglichkeit, Langzeituntersuchungen am großen Kollektiv der Patienten unter chronischer Lithiumtherapie durchzuführen, die in regelmäßigen Zeitabständen zu Kontrolluntersuchungen in die wöchentliche Lithiumambulanz der Klinik kommen. Diese Methode wurde bereits an der Psychiatrischen Klinik der New Yorker Universität angewandt und führte zu einigen überraschenden interessanten Ergebnissen (12). Es fehlte dabei jedoch an systematischer, objektiver und quantitativ meßbarer Aufzeichnung psychopathologischer Daten.

C) Zielsetzung der Arbeit

Das Anliegen der vorliegenden Arbeit ist der Versuch, psychopathologische Zustände bei ambulanten Patienten unter Lithiumdauertherapie objektiv und quantitativ meßbar zu erfassen, mit biochemischen Lithiumkonzentrationsbestimmungen im Blut zu vergleichen und Auswertungsmöglichkeiten der gewonnenen Daten zu prüfen.

Dazu war es zunächst notwendig die Methoden der Lithiumbestimmungen im Serum und in den Erythrozyten den technischen Möglichkeiten unseres Labors entsprechend zu modifizieren.

Mit den bereits erfolgreich angewandten Selbstbeurteilungsfragebögen nach von ZERSSEN (44)(45)(46) sollen psychopathologische Zustände einerseits, Nebenwirkungen der Therapie und eventuelle Toxizität andererseits registriert werden.

Diese Arbeit wurde als Voruntersuchung angelegt und die Erfahrungen und Ergebnisse sollen Grundlage für eine nachfolgende Langzeituntersuchung sein. Sie kann noch nicht die Bedeutung des intrazellulären Lithiums bei der Therapie manisch-depressiver Psychosen klären.

III. PATIENTENGUT UND METHODIK

A) Patientengut

In der Untersuchungsperiode vom 1. Juli 1973 bis zum 14. November 1973 kamen 58 Patienten unter chronischer Lithiumtherapie in die wöchentliche Lithiumambulanz. Die Diagnose "endogene Depression" wurde zuvor durch mindestens zwei Psychiater unabhängig voneinander gestellt. Die Untergruppen Involutionen Depression und reaktive depressive Psychose aus der Klassifikation depressiver Syndrome (8. Revision der ICD der WHO) wurden nicht berücksichtigt (11). In das Untersuchungsprogramm wurden zunächst alle mit Lithiumsalzen dauerbehandelten Patienten aufgenommen, auch dann, wenn Lithiumsalze den klinischen Erfordernissen entsprechend nicht das einzig eingenommene Medikament waren. Bei der Auswertung wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens drei biochemische Lithiumkonzentrationsbestimmungen und die dazugehörigen psychopathologischen Befunderhebungen vorlagen. Auch mußten die Patienten mindestens sechs Wochen unter Lithiumtherapie stehen.

Aufgrund dieser Kriterien reduzierte sich das Patientenkollektiv auf 36 Personen.

Aus beruflichen Gründen, wegen unzuverlässiger Medikamenteneinnahme und wegen mangelnder Kooperationsbereitschaft schieden weitere 12 Patienten aus. Obwohl die Definitionen der Selbstbeurteilungsfragebögen in einer möglichst einfachen

Sprache gehalten sind, waren dennoch drei Patienten wegen zu geringer sprachlicher Kenntnisse nicht in der Lage, die zur psychopathologischen Befundung nötigen Skalen ordnungsgemäß zu beantworten. Bei einer Patientin reichten die intellektuellen Fähigkeiten trotz wiederholter ausführlicher Erläuterungen nicht aus, um die Selbstbeurteilungsskalen sachgerecht auszufüllen. Bei einer weiteren Patientin mußte wegen Intoxikationserscheinungen die Lithiumtherapie unterbrochen werden.

Zur Auswertung gelangten die Untersuchungsergebnisse von 19 Patienten.

Von diesen befanden sich fünf unmittelbar vor der ambulanten Betreuung in stationärer Behandlung. Bei diesen Patienten nahmen wir auch die während des Klinikaufenthaltes gewonnenen Daten in das Untersuchungsprogramm auf. Wir wollten feststellen, ob und inwiefern zusätzliche Applikation von Psychopharmaka die erhaltenen Lithiumwerte beeinflußt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 56,1 Jahre (25 - 69 Jahre). 15 Patienten waren weiblichen und 4 Patienten waren männlichen Geschlechts. Alle Patienten waren bereits wegen manischer bzw. depressiver Phasen in stationärer klinischer Behandlung; 12 Patienten wiesen einen bipolaren, 7 Patienten einen unipolaren Krankheitsverlauf auf.

Die Patienten sollten Lithiumdosen zwischen 24,4 mval und 36,6 mval Täglich einnehmen. Es wurde während der Beobachtungszeit keine Änderung der Dosis vorgenommen. Tabelle Nr. 1 stellt die Zusammensetzung des Patientengutes dar.

Tabelle Nr. 1: Zusammensetzung des Patientengutes und
Dauer der Beobachtungszeit

Pat.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnose	Dauer der Beobachtungszeit
1) L.W.	w	40	bipolare D.	7 Wochen
2) M.S.	w	47	unipolare D.	16 Wochen
3) F.W.	m	54	bipolare D.	10 Wochen
4) A.N.	w	42	bipolare D.	13 Wochen
5) H.D.	m	36	bipolare D.	14 Wochen
6) E.W.	w	26	bipolare D.	9 Wochen
7) M.H.	w	30	bipolare D.	10 Wochen
8) G.F.	m	49	unipolare D.	17 Wochen
9) E.F.	w	53	unipolare D.	10 Wochen
10) H.L.-S.	w	37	bipolare D.	10 Wochen
11) K.K.	w	29	bipolare D.	10 Wochen
12) E.M.	w	50	unipolare D.	8 Wochen
13) K.F.	w	50	unipolare D.	12 Wochen
14) A.T.	w	52	unipolare D.	15 Wochen
15) R.U.	w	33	bipolare D.	16 Wochen
16) K.A.	m	69	bipolare D.	14 Wochen
17) G.K.	w	39	unipolare D.	14 Wochen
18) B.Z.	w	25	bipolare D.	8 Wochen
19) L.W.	w	27	bipolare D.	14 Wochen

w = weiblich

m = männlich

D. = Depression

B) Psychopathologische Befunderhebung und Verlaufsbeurteilung

In der pharmakopsychiatrischen Forschung ist die Frage nach der Beziehung zwischen der therapeutischen Wirkung des Lithiums und seiner Verteilung in intra- und extrazellulären Kompartimenten von zunehmender Bedeutung. Diese Fragestellung erfordert neben den Lithiumbestimmungen eine Registrierung des psychischen Befundes, welche reproduzierbar, objektiv und quantitativ auswertbar ist. Wir versuchten diese Forderung durch Anwendung von Selbstbeurteilungsskalen zur Bestimmung des subjektiven Befundes zu erfüllen.

1. Die Befindlichkeits-Skala:

"Diese besteht aus 28 jeweils gegensätzlichen Eigenschaftspaaren, die zur Kennzeichnung der aktuellen Gemütsverfassung geeignet sind und sich - laut Testanweisung - auf den augenblicklichen Zustand beziehen. Die Skala ist "eindimensional", d.h. sie mißt nur einen - als "Befindlichkeit" bezeichneten Aspekt der subjektiven Verfassung, und zwar mit großer Zuverlässigkeit. Die Skala wurde speziell für Verlaufsuntersuchungen an Patienten mit affektiven Psychosen entworfen. Die beiden Paralleelformen des Tests (BS und BS' genannt) korrelieren, wenn man unmittelbar nacheinander anwendet in der Höhe von 0,9 miteinander. Sie können daher im Rahmen einer Längsschnittstudie demselben Patienten in beliebiger Reihenfolge vorgelegt werden." (Zitiert nach von ZERSSEN in (46))

2. Die Beschwerden - Liste:

Es wurde "die Liste in einer parallelisierten Kurzform mit 24 Items pro Bogen (BL und BL') und einer abgestuften Skalierung pro Item (stark - mäßig - kaum - gar nicht) verwendet. Hinzu kommt ein Ergänzungsbogen (B-L⁰) mit solchen Beschwerden, deren Angabe zwar informativ, für eine zusammenfassende Skalierung aber aus statistischen Gründen nicht geeignet ist und deshalb bei der quantitativen Auswertung nicht berücksichtigt wird. Beide Parallelformen korrelieren in der Höhe von 0,8 bis 0,9 miteinander. Die Gesamtzahl der angegebenen Beschwerden gibt einen Anhaltspunkt für das Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung durch vorwiegend körperliche Beschwerden" (zitiert nach von ZERSSEN in (46)).

Statistische Kennwerte der Beschwerden-Liste:

Der Maximalwert dieses Fragebogens liegt bei 76 Punkten, der Durchschnittswert der gesunden Vergleichsgruppe bei 10,1 Punkten und derjeniger für die Gruppe der endogenen Depressiven bei 26,6 Punkten.

Die Befindlichkeits-Skala hat folgende statistischen Kennwerte:

Der Maximalwert liegt bei 56 Punkten. Der Durchschnittswert der gesunden Vergleichsgruppe beträgt für BS-Skala 12,5 Punkte und für die Parallelform BS' 13,0 Punkte. Bei der Gruppe der endogenen Depressiven liegen die Mittelwerte für die BS-Skala bei 36,3 und für die BS'-Skala bei 36,6 Punkten (44).

Diese Selbstbeurteilungsskalen nach von ZERSSEN bildeten die Grundlage der psychopathologischen Befundung der Patienten. Am Tage der Kontrolle des Lithiumspiegels (intra- und extrazellulär) wurden sie jeweils vor der Blutentnahme in der Klinik von den Patienten selbst ausgefüllt.

Um eine Kontrolle über den Verlauf der Befindlichkeit zu erhalten, wurden den Patienten für den Zeitraum bis zur nächsten Lithiumkonzentrationsbestimmung vordatierte Fragebögen in antwortbereiten Umschlägen mitgegeben. Diese wurden dann einmal pro Woche an einem für alle Patienten gleichen Tag im Laufe des Vormittags ausgefüllt und per Post in die Klinik zurückgesandt. Die bei jedem Test erhaltenen Werte wurden gegen die Zeitskala aufgetragen und die Markierungspunkte durch einen Linienzug miteinander verbunden. So erhielt man für jeden Fall einer Verlaufskurve der Befindlichkeit, die einer Fieberkurve ähnelt.

Am Tage der Blutentnahme wurde das psychische Befinden eines jeden Patienten vom behandelnden Arzt nach einem standardisierten Verfahren, der Hamilton-Beurteilungs-Skala für Depressionen und dem AMP-Bogen III ("psychischer Befund") beurteilt (1)(21). Zur Überwachung der Therapie wurde die im Gespräch erhaltene Beurteilung als Gesamteindruck in der Ambulanzakte vermerkt. Diese Beurteilungen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet.

C) Untersuchungsgang und Messungen

Die Lithiumbestimmungen im Blut der ambulanten Patienten erfolgten einmal wöchentlich immer am gleichen Wochentag zwischen 8³⁰ und 10⁰⁰ Uhr morgens. Die Patienten wurden angewiesen, ca. 12 Stunden vor der Blutentnahme die letzte Lithiumtablette einzunehmen. In einer Plastikspritze, welche 0,05 ml Ammoniumheparin (1000 U/ml) enthält, werden 10 ml venösen Blutes entnommen.

Nach einer fünf- bis zehnminütigen Durchmischungsdauer im Rotator werden die Proben zentrifugiert. Um Zerstörung der Erythrozyten zu vermeiden, wurde die Beschleunigung der Zentrifuge im Verlauf von 5 Minuten allmählich auf 1600 g gesteigert. Die Zentrifugation dauerte insgesamt ca. 50 Minuten. Wenige Minuten nach Beendigung des Zentrifugationsvorgangs wurde das Plasma von der Säule der korpuskulären Bestandteile getrennt. 1 ml Plasma wurde in einem Gefäß dem Routine-Labor zur gesonderten (flammenphotometrischen) Untersuchung übergeben. Vom verbleibenden Rest wurden jeweils 1 ml_R Plasma und 1 ml Erythrozytenphase mittels einer Sarsted-Pipette abgesaugt und mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Im Laufe der Untersuchung ergab sich, daß eine Verdünnung mit 6%-igem n-Butanol günstiger ist (siehe unten).

Anschließend wurden die Meßpipetten mehrmals in der Lösung gespült, um zu vermeiden, daß Plasma und insbesondere Erythrozyten am Innenlumen der Pipette haften bleiben. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Eine ausreichende Hämö-

lyse und gleichmäßige Durchmischung wird durch erneutes Rotieren der verdünnten Proben erreicht. Dieses Vorgehen folgt im Prinzip der von mehreren Autoren beschriebenen Vorgangsweise (6). Die Verdünnung von 1 : 10 entspricht einer optimalen Empfindlichkeit des von uns verwendeten Atomabsorptionsphotospektrometers im Hinblick auf die zu bestimmenden Dosen.

Die Plasma-Lithiumkonzentrationen und die intraerythrozytären Lithiumkonzentrationen wurden mit einem Perkin-Elmer 290^R-Atomabsorptionsphotospektrometer bestimmt.

Es ergaben sich keine Unterschiede der gemessenen Werte, wenn die Proben direkt im Anschluß an die Präparation oder im Verlauf der folgenden zwei Tage bestimmt wurden.

Zur Konzentrationsbestimmung wurden verschiedene Eichkurven hergestellt und miteinander verglichen:

- a) Dem Erythrozytenhämolysatz 1 : 10 einer völlig medikamentfreien Person wurden definierte Mengen einer Li_2CO_3 -Lösung hinzugefügt.
- b) Ebenso wurde das Plasma derselben Person behandelt.

Es zeigte sich bei wiederholten Messungen, daß beide Eichkurven nicht miteinander identisch waren. Das bedeutete, daß es nötig wurde zwei verschiedene Eichkurven zur Lithiumkonzentrationsbestimmung anzulegen, eine für das Plasma und eine für das Hämolysat.

Während des Meßvorganges kam es dann wiederholt zu Verstopfun-

gen der Ansaugkapillare durch Membranfetzen mit der Konsequenz, die Eichkurven jedesmal neu bestimmen zu müssen.

Die Tendenz, die Ansaugkapillare des Meßgerätes zu verstopfen, ließ sich weder durch Zugabe verschiedener viskositäts-senkender Lösungen (Herrmann'sche Verdünnungslösung, Butanol, Triton) noch durch Behandlung mit Ultraschall verhindern. Mit einer Verdünnung der Proben im Verhältnis 1 : 25 hätte die Verstopfung vermieden werden können, jedoch auf Kosten herabgesetzter Meßgenauigkeit.

In Anbetracht dieser Probleme, die eine zusätzliche Erhöhung der Fehlerbreite bedeutet hätten, entschieden wir uns für eine andere Meßmethode:

Heparinisiertes Vollblut wird nach Zentrifugation und anschließender Trennung der Phasen mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Von jeder Probe werden jeweils 1 ml - Mengen in drei Reagenzröhrchen pipettiert, in welche sukzessive

10 μl einer 10^{-3} molaren Li_2CO_3 - Lösung ($\hat{=}$ $1 \cdot 10^{-5}\text{M}$)

20 μl einer 10^{-3} molaren Li_2CO_3 - Lösung ($\hat{=}$ $2 \cdot 10^{-5}\text{M}$)

30 μl einer 10^{-3} molaren Li_2CO_3 - Lösung ($\hat{=}$ $3 \cdot 10^{-5}\text{M}$)

hinzugefügt werden.

Diese Proben stellen dann mit dem ursprünglichen Präparat die internen Standards des sogenannten Additionsverfahrens dar. Auch hier wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Messung erfolgte wiederum mittels AA - Spektrophotometrie. Die Auswertung der gemessenen Werte erfolgte durch Program-

mierung einer elektronischen Datenverarbeitungsmaschine auf die Formel:

$$X = \frac{a \frac{A}{B-A} + 2a \frac{A}{C-A} + 3a \frac{A}{D-A}}{3} \quad [\text{mval}]$$

X = gesuchte Lithiumkonzentration der Probe im mval

a = Zugesezte Menge Lithiumcarbonatlösung
(10 µl einer 10⁻³molaren Li₂CO₃ - Lösung)

A = gemessener Ausschlag der ursprünglichen Probe
im AA-Spektrophotometer (Skalenteile)

B = gemessener Ausschlag des 1. internen Standards
im AA-Spektrophotometer (Skalenteile)

C = gemessener Ausschlag des 2. internen Standards
im AA-Spektrophotometer (Skalenteile)

D = gemessener Ausschlag des 3. internen Standards
im AA-Spektrophotometer (Skalenteile)

Daneben können die gemessenen Werte auch graphisch ermittelt werden (Abb. Nr.1).

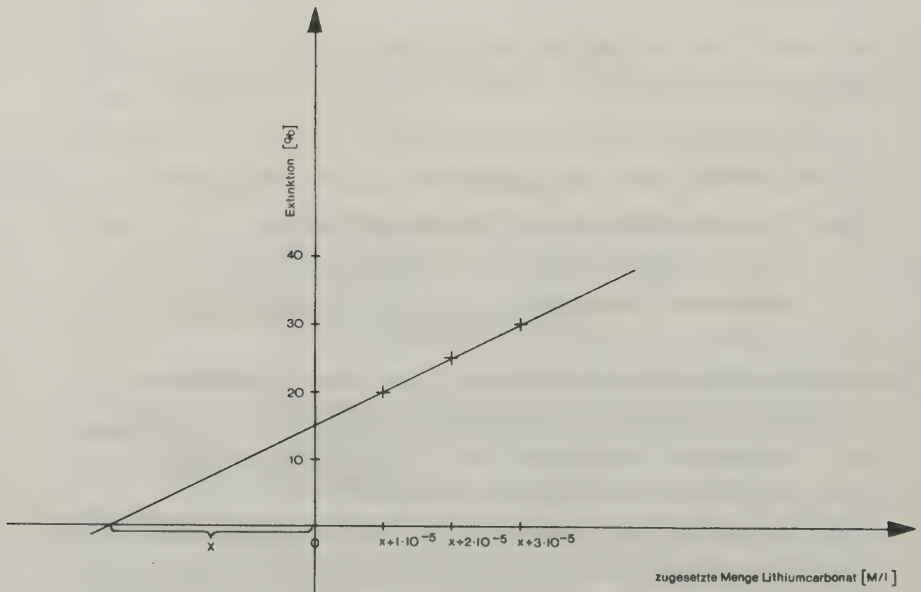


Abbildung 1: Graphische Auswertung des Additionsverfahrens.

x = gesuchter Lithiumgehalt der Blutprobe.

Der Vorteil der Additionsmethode besteht darin, daß das Anlegen von Eichkurven nunmehr unnötig wird, da jede einzelne Kurve gleichzeitig die eigene Eichgerade darstellt. Somit bedeuten Verschiebungen der Eichgeraden infolge Empfindlichkeitsänderungen des Gerätes im Verlauf des Meßvorgangs keinen Störfaktor mehr. Auch neuerliche Eichungen nach eventuellen Verstopfungen der Ansaugkapillare werden nicht mehr benötigt. Wir entschieden uns für die graphische Auswertung der Addi-

tionsmethode (22), weil dabei offensichtliche Pipettierfehler nicht automatisch im Ergebnis berücksichtigt werden, wie dies bei der elektronischen Datenauswertung der Fall ist.

Nach dieser Methode wurden die Proben vom 1. Juli 1973 bis zum 8. August 1973 ausgewertet.

Dann gelang es durch Verdünnung der Proben mit einer 6%-igen n-Butanollösung im Verhältnis 1 : 10 die früher aufgetretenen Nachteile bei der Herstellung der Eichlösung zu beheben.

- Durch Senkung der Viskosität des Hämolysates bei gleichbleibendem günstigem Verdünnungsverhältnis lassen sich nunmehr Verstopfungen der Ansaugkapillare vermeiden.
- Die Viskositäten der Plasmaproben wurden denjenigen der Hämolysatproben weitgehend angeglichen. Dadurch wird es nicht mehr notwendig, jeweils gesonderte Eichkurven zur Lithiumkonzentrationsbestimmung anzufertigen.

Versuch:

Lithiumfreies Blut einer völlig medikamentfreien Person wurde nach oben beschriebener Methode mit einer 6%-igen n-Butanollösung im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Von den einzelnen Proben wurden jeweils aufsteigende Lithiumkonzentrationsreihen hergestellt.

Ergebnis:

Li-Konzentration [M]	gemessene Aus- schläge Plasma [Skalenteile]	gemessene Aus- schläge HämolySAT [Skalenteile]
0	0 ± S	0 ± S
1·10 ⁻⁵	6,50 ± 0,57	6,50 ± 0,00
2·10 ⁻⁵	12,75 ± 0,35	13,00 ± 0,00
3·10 ⁻⁵	19,00 ± 0,00	19,00 ± 0,57
5·10 ⁻⁵	31,83 ± 1,15	32,00 ± 0,00
7·10 ⁻⁵	42,20 ± 0,00	44,50 ± 0,70
9·10 ⁻⁵	53,25 ± 0,35	56,50 ± 0,70
1·10 ⁻⁴	66,00 ± 0,70	65,83 ± 0,76

Bei den eingesetzten Werten handelt es sich um Mittelwerte aus 2-4 Bestimmungen.

S = Standardabweichung

Aufgrund dieser Resultate haben wir die sehr viel aufwendigere Methode der Lithiumkonzentrationsbestimmungen nach der Additionsmethode wieder verlassen. Intraerythrozytär eingefangenes Plasma wurde von uns selber nicht bestimmt. Diese Menge wurde jedoch nach folgender Formel korrigiert:

$$\text{korrigierter Ery-Wert} = \frac{X - \frac{3}{100} \cdot Y}{1 - \frac{3}{100}} \quad [\text{mval}]$$

wobei X = gemessene Erythrozytenkonzentration an Lithium

Y = gemessene Plasmakonzentration an Lithium

Diese Formel wurde von FRAZER, SECUNDA und MENDELS angegeben, die unter vergleichbaren Bedingungen gearbeitet haben

(14). Ihr Korrekturfaktor von 3 % Plasma in der Erythrozytenphase entspricht in etwa dem von Solomon bestimmten Korrekturfaktor von 2,92 % (40).

D) Auswertung der Ergebnisse

Ausgangspunkt für die statistische Auswertung waren:

- a) Plasma-Lithium-Konzentrationen
- b) Intraerythrozytäre Lithium-Konzentrationen
- c) der Quotient aus intra/extrazellulärer Lithiumkonzentration
- d) erreichte Punktzahl auf der BS - Skala
- e) erreichte Punktzahl auf der BL - Skala.

Die von uns angewandte Vorgangsweise bei der Erhebung der Werte an ambulanten Patienten hatte zur Folge, daß

- die Werte für Befindlichkeitsbeurteilung und Lithiumkonzentration sowohl bei den einzelnen Patienten als auch beim Gesamtkollektiv nach verschiedenen langen Zeitintervallen gewonnen wurden;
- die Stichprobenzahl gering ist, weshalb wir auch den Nachweis einer Normalverteilung, die Voraussetzung für viele statistische Auswertungsmethoden ist, nicht erbringen konnten.

Aus diesen Gründen bevorzugten wir gegen inferenzstatistischen Betrachtungsweisen einen deskriptivstatistischen Ansatz, soweit es sich um parametrische Auswertungsverfahren handelt (z.B. lineare Regression). Unter dem Vorbehalt, daß die über

die Zeit hinweg erhaltenen Werte zur Psychopathologie seriell unkorreliert sind, wurde in bestimmten Fällen (nämlich dort, wo es vom Reihenumfang gerechtfertigt erschien) non-parametrische Korrelationsmaße (z.B. Spearman - Rangkorrelation) berechnet.

IV. ERGEBNISSE

Auf den Tabellen Nr. 2 und Nr. 3 sind die während der Beobachtungszeit ermittelten Daten der intra- bzw. extrazellulären Lithiumkonzentrationen der einzelnen Patienten und die psychopathologischen Befunde zusammengefaßt.

Tabelle 2: Mittelwerte der Plasma- und intraerythrozytären Lithiumkonzentrationen bei ambulanten bipolar und unipolar depressiven Patienten

Pat.Nr.	N	Plasma - Li mval	intraerythro- zytäres Li mval	Li-Anteil der Erythro- zythen	Diagno- stische Gruppe
1	8	0,62 $\pm$ 0,065	0,25 $\pm$ 0,0125	0,40 $\pm$ 0,020	bipol. D.
2	7	0,51 $\pm$ 0,20	0,064 $\pm$ 0,030	0,12 $\pm$ 0,013	unipol.D.
3	5	0,76 $\pm$ 0,08	0,25 $\pm$ 0,028	0,33 $\pm$ 0,023	bipol. D.
4	5	0,65 $\pm$ 0,12	0,32 $\pm$ 0,056	0,49 $\pm$ 0,051	bipol. D.
5	4	0,56 $\pm$ 0,062	0,12 $\pm$ 0,030	0,23 $\pm$ 0,035	bipol. D.
6	6	0,56 $\pm$ 0,043	0,25 $\pm$ 0,016	0,46 $\pm$ 0,037	bipol. D.
7	3	0,81 $\pm$ 0,35	0,14 $\pm$ 0,068	0,17 $\pm$ 0,017	bipol. D.
8	5	0,53 $\pm$ 0,13	0,12 $\pm$ 0,034	0,23 $\pm$ 0,018	unipol.D.
9	4	0,65 $\pm$ 0,051	0,30 $\pm$ 0,034	0,47 $\pm$ 0,031	unipol.D.
10	5	0,70 $\pm$ 0,11	0,175 $\pm$ 0,033	0,24 $\pm$ 0,019	bipol. D.
11	8	0,52 $\pm$ 0,12	0,17 $\pm$ 0,036	0,33 $\pm$ 0,025	bipol. D.
12	9	0,83 $\pm$ 0,088	0,15 $\pm$ 0,020	0,18 $\pm$ 0,013	unipol.D.
13	5	0,49 $\pm$ 0,070	0,16 $\pm$ 0,013	0,33 $\pm$ 0,033	unipol.D.
14	3	0,65 $\pm$ 0,23	0,25 $\pm$ 0,100	0,37 $\pm$ 0,0086	unipol.D.
15	5	0,40 $\pm$ 0,12	0,08 $\pm$ 0,017	0,20 $\pm$ 0,030	bipol. D.
16	3	0,76 $\pm$ 0,010	0,36 $\pm$ 0,015	0,48 $\pm$ 0,024	bipol. D.
17	4	0,68 $\pm$ 0,18	0,30 $\pm$ 0,089	0,44 $\pm$ 0,046	unipol.D.
18	3	0,76 $\pm$ 0,13	0,52 $\pm$ 0,079	0,695 $\pm$ 0,027	bipol. D.
19	4	0,81 $\pm$ 0,46	0,38 $\pm$ 0,185	0,48 $\pm$ 0,076	bipol. D.

N = Anzahl der Bestimmungen

D. = Depression

Tabelle 3: Mittelwerte des psychopathologischen Befundes nach den Selbstbeurteilungsfragebögen während der Lithiumtherapie bei unipolar und bipolar depressiven Patienten.

Pat.Nr.	N	Befindlichkeits- Skala (BS) Test-Score	Beschwerden- Liste (BL) Test-Score	N
1	10	19,20 $\pm$ 9,38	15,20 $\pm$ 10,20	10
2	12	30,91 $\pm$ 6,82	24,0 $\pm$ 4,37	13
3	6	23,16 $\pm$ 12,41	33,0 $\pm$ 2,52	6
4	13	28,30 $\pm$ 5,63	14,30 $\pm$ 9,86	13
5	9	38,10 $\pm$ 4,01	15,25 $\pm$ 4,17	8
6	10	2,40 $\pm$ 6,55	2,70 $\pm$ 3,83	10
7	6	30,50 $\pm$ 12,84	27,00 $\pm$ 8,78	6
8	13	3,08 $\pm$ 2,17	1,91 $\pm$ 0,90	12
9	9	9,33 $\pm$ 3,39	11,33 $\pm$ 3,08	9
10	10	12,20 $\pm$ 7,17	15,50 $\pm$ 3,86	10
11	12	17,91 $\pm$ 12,62	8,41 $\pm$ 6,69	12
12	10	37,60 $\pm$ 3,27	30,30 $\pm$ 2,21	10
13	9	23,33 $\pm$ 5,97	23,33 $\pm$ 5,97	9
14	10	35,30 $\pm$ 3,49	16,20 $\pm$ 5,80	10
15	14	5,57 $\pm$ 11,42	4,28 $\pm$ 10,66	14
16	14	1,43 $\pm$ 1,74	0,00 $\pm$ 0,00	14
17	11	27,72 $\pm$ 8,49	19,09 $\pm$ 3,38	11
18	8	10,37 $\pm$ 2,38	20,25 $\pm$ 5,28	8
19	9	0,89 $\pm$ 2,02	6,80 $\pm$ 6,30	10

N = Anzahl der Bestimmungen

A) Zusammenhang zwischen Alter und intraerythrozytärer
Lithiumanreicherung

Abbildung Nr. 2 stellt das Alter der Patienten dem prozentualen Lithiumanteil in den Erythrozyten (Ery/Plasma - Lithium - Quotient) gegenüber. Es läßt sich kein Zusammenhang zwischen Alter und intraerythrozytärer Lithiumanreicherung aufzeigen.

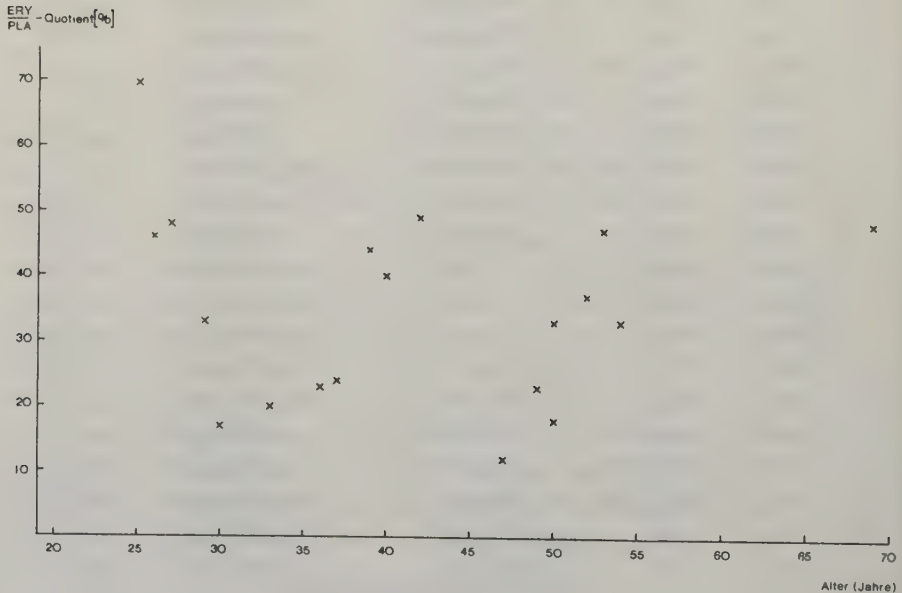


Abbildung 2: Verhältnis zwischen ERY/PLA-Lithiumquotient
und Alter bei 19 Patienten

B) Einfluß zusätzlich applizierter Psychopharmaka auf den Ery/Plasma-Lithiumquotienten

An fünf Patienten unseres Beobachtungskollektivs untersuchten wir das Verhalten des Ery/Plasma-Lithiumquotienten bei zusätzlicher Applikation psychotrop wirksamer Pharmaka.

Diese Patienten waren unmittelbar vor der ambulanten Betreuung durch die Lithiumambulanz in stationärer Behandlung in der Klinik, wobei sie neben der Lithiumtherapie zusätzliche Psychopharmaka erhielten.

Nach Absetzen der Zusatzmedikation und Entlassung aus der Klinik wurden die ambulant durchgeführten Bestimmungen des Ery/Plasma-Lithiumquotienten mit den während des Klinikaufenthalts ermittelten Werten verglichen. Alle fünf Patienten erhielten auch ambulant Lithiumdosen von 24,4 mval Lithiumcarbonat täglich.

Auf Tabelle Nr. 4 sind die ermittelten Quotienten unter Zusatzmedikation den Quotienten ohne Zusatzmedikation gegenübergestellt. Sowohl hierbei als auch beim Vergleich der Mittelwerte aus beiden Gruppen zeigt der Ery/Plasma-Lithiumquotient mit und ohne Zusatzmedikation keine wesentlichen Unterschiede. Die Unterschiede sind auch nach Berechnung mittels des gepaarten t-Tests nach STUDENT nicht signifikant ($t = -0,7335$; $2p < 0,5$).

Tabelle 4: Ery/Plasma-Lithiumquotienten bei 5 Patienten während zusätzlicher Applikation von Psychopharmaka und nach Absetzen der Zusatzmedikation

Patienten- code	Ery/Plasma- Lithiumquot. bei Zusatz- medikation	Ery/Plasma- Lithiumquot. ohne Zusatz- medikation	Art und Dosis der Zusatzmedikation	N
1) L.W.w.	0,396 $\pm$ 0,021	0,421 $\pm$ 0,013	Haloperidol ^R 2,5 - 6 mg Leponex ^R 50 mg Neurocil ^R 25 mg	8
3) F.W.m.	0,326 $\pm$ 0,019	0,356 $\pm$ 0,00	Saroten ^R 150 mg	5
6) E.W.w.	0,463 $\pm$ 0,048	0,443 $\pm$ 0,017	Haloperidol ^R 5 mg	6
11) K.K.w.	0,328 $\pm$ 0,012	0,331 $\pm$ 0,036	Haloperidol ^R 1 - 3 mg Noveril ^R 240 mg	8
12) E.M.w.	0,186 $\pm$ 0,023	0,182 $\pm$ 0,023	Leponex ^R 25 mg Tofranil ^R 125-250 mg Neurocil ^R 25 mg	9
Mittelwert beim Gesamt- kollektiv	0,339 $\pm$ 0,10	0,346 $\pm$ 0,10		

N = Anzahl der Bestimmungen

w. = weiblich m. = männlich

C) Beziehung zwischen dem intra/extrazellulären Lithiumanteil und psychopathologischen Meßdaten im intraindividuellen Verlauf

Um die Hypothese nachzuprüfen, wonach ein psychischer Umschwung in Richtung Manie oder Depression während der Lithiumbehandlung von einer signifikanten Änderung der Lithiumkonzentration in den roten Blutzellen begleitet wird (ausgedrückt als prozentualer Lithiumanteil in den Erythrozyten im Verhältnis zur Plasmakonzentration), wandten wir einen korrelationsstatistischen Vergleich, den Test der linearen Regression an. Es wurden dabei die Punktwerte aus den Selbstbefindlichkeitsskalen (BS und BS') mit dem Quotienten aus intra/extrazellulärer Lithiumkonzentration intraindividuell in Beziehung gesetzt.

Tabelle Nr. 5 zeigt die Ergebnisse dieser Berechnung.

Tabelle 5: Test der linearen Regression im intraindividuellen Vergleich

Patient	Alter (Jahre)	Anzahl der Be- stimmun- gen	Dauer der Beobach- tung (Wochen)	Korrelations- koeffizient
1. L.W. w	40	n = 8	7	r = 0,4169
2. M.S. w	47	n = 5	16	r = 0,3996
3. F.W. m	54	n = 5	10	r = -0,8858
4. A.N. w	42	n = 5	13	r = -0,6301
5. H.D. m	36	n = 4	14	r = -0,8811
6. E.W. w	26	n = 5	9	r = -0,5322
8. G.F. m	49	n = 5	17	r = -0,4889
9. E.F. w	53	n = 4	10	r = 0,3103
10. H.L-Sw	37	n = 5	10	r = -0,3653
11. K.K. w	29	n = 8	10	r = -0,0867
12. E.M. w	50	n = 9	8	r = -0,0055
13. K.F. w	50	n = 4	12	r = 0,8513
15. R.U. w	33	n = 5	16	r = 0,0774
17. G.K. w	49	n = 4	14	r = 0,4374
19. L.W. w	27	n = 4	14	r = 0,8559

w = weiblich m = männlich

Beziehung zwischen Test - Scores (aus BS und BS' Selbstbeurteilungsskalen) mit Ery/Plasma-Lithiumquotienten intraindividuell - auf Beurteilung des Signifikanzniveaus wurde aus den im Kapitel III D erwähnten Gründen verzichtet.

Das Ergebnis des Tests spiegelt auch den aus der graphischen Auswertung der Daten gewonnenen Eindruck wieder, daß selbst extreme Stimmungsschwankungen (Änderungen von = 40 Punkten auf der BS - Skala) im Verlauf einer Woche keinen Einfluß auf den Ery/Plasma-Lithiumquotienten haben.

Bei der Patientin R.U. (Fall Nr. 15) fiel in der Woche vom 18.7. - 25.7.1973 der Test - Score nach der BS-Skala nach von ZERSSEN von 47 Punkten auf 5 Punkte. Im gleichen Zeitraum änderte sich der Ery/Plasma-Lithiumquotient von 0,21 auf 0,17. Fünf Wochen später, am 22.8.1973 erreichte die Patientin einen Test - Score von 3 Punkten auf der BS - Skala. Der Ery/Plasma-Lithiumquotient lag diesmal bei 0,24.

D) Beziehung zwischen dem intra/extrazellulären Lithiumgehalt und psychopathologischen Meßdaten im interindividuellen Vergleich

Als weiteres interessierte uns die Frage, ob im interindividuellen Vergleich eine Beziehung zwischen intra/extrazellulärem Lithiumanteil und psychopathologischen Meßdaten besteht.

Zu diesem Zweck werde die psychopathologischen Bewertungen von 14 Patienten, die während der Beobachtungsperiode ein relativ gleichbleibendes psychisches Bild zeigten (bei denen keine extremen Stimmungsschwankungen in den Selbstbeurteilungsfragebögen nach von ZERSSEN vorkamen) mit den intraerythrozytären Lithiumkonzentrationen und den Ery/Plasma-Lithiumquotienten korreliert.

Fünf Patienten, deren psychopathologische Befundung nach von ZERSSEN Schwankungen von = 20 Punkten aufwies und die sich daher nicht eindeutig einer diagnostischen Untergruppe (depressiv, normothym, hypoman) zuordnen ließen, wurden hierbei nicht berücksichtigt. Es wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach SPEARMAN bestimmt. Zunächst für den Zusammenhang zwischen hohem depressivem Score auf der BS-Skala und erniedrigtem intraerythrozytären Lithiumwerten; dann für den Zusammenhang zwischen hohem depressiven Score und erniedrigten Ery/Plasma-Lithiumquotienten.

Im ersten Fall ergab sich bei einer Patientenzahl von 14 ein Korrelationskoeffizient $r = 0,4333$, was nicht signifikant ist (Tabelle Nr. 6).

Im zweiten Fall ergab sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,485$; $2\alpha < 0,10$ (bei einer Patientenzahl von $n = 14$). In diesem Fall (hoher Depressionsscore gegen Ery/Plasma-Lithiumquotient) liegt der Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 10 % nach SPEARMAN (Tabelle Nr. 7).

Tabelle 6: Beziehung zwischen hoher Depressionsrate (BS - Skalen) und erniedrigter intraerythrozytärer Lithiumkonzentration.

Rangkorrelation nach SPEARMAN (R). N = 14

Patient	BS - Score	Rang	Ery - Li konzentration mval	Rang	Differenz	d ²
H.D.	38,10	1	0,12	3,5	-2,5	6,25
E.M.	37,60	2	0,15	6	-4,0	16,0
A.T.	35,30	3	0,25	8,5	-5,5	30,25
M.S.	30,91	4	0,064	1	3,0	9,0
M.H.	30,50	5	0,14	5	0	0
A.N.	28,30	6	0,32	11	-5,0	25,0
H.L.-S.	12,20	7	0,175	7	0	0
B.Z.	10,37	8	0,52	14	-6,0	36,0
E.F.	9,33	9	0,30	10	-1,0	1,0
R.U.	5,57	10	0,08	2	8,0	64,0
G.F.	3,08	11	0,12	3,5	7,5	56,25
E.W.	2,40	12	0,25	8,5	3,5	12,25
K.A.	1,43	13	0,36	12	1,0	1,0
L.W.	0,90	14	0,38	13	1,0	1,0

R = 0,433 n.s. (nicht signifikant)

N = Anzahl der Patienten

Tabelle 7: Beziehung zwischen hoher Depressionsrate
(BS - Skalen) und erniedrigtem Ery/Plasma-
Lithiumquotienten
Rangkorrelation nach SPEARMAN (R). N = 14

Patient	BS - Score	Rang	Ery/Plasma Lithium- quotient	Rang	Diffe- renz	d ²
H.D.	38,10	1	0,23	5,5	-4,5	20,25
E.M.	37,60	2	0,18	3	-1,0	1,0
A.T.	35,30	3	0,37	8	-5,0	25,0
M.S.	30,91	4	0,12	1	3,0	9,0
M.H.	30,50	5	0,17	2	3,0	9,0
A.N.	28,30	6	0,49	13	-7,0	49,0
H.L.-S.	12,20	7	0,24	7	0	0
B.Z.	10,37	8	0,695	14	-6,0	36,0
E.F.	9,33	9	0,47	10	-1,0	1,0
R.U.	5,57	10	0,20	4	6,0	36,0
G.F.	3,08	11	0,23	5,5	5,5	30,25
E.W.	2,40	12	0,46	9	3,0	9,0
K.A.	1,43	13	0,48	11,5	1,5	2,25
L.W.	0,90	14	0,48	11,5	2,5	6,25

R = 0,485; Signifikanzniveau $2\alpha < 0,10$

N = Anzahl der Patienten

E) Beziehung zwischen psychopathologischen Befundung und gemessenen Lithiumkonzentrationen

Zu diesem Zweck wurde ein Patientenkollektiv, bestehend aus den gleichen 14 oben erwähnten Patienten, deren psychopathologischer Befund während der Beobachtungszeit relativ stabil geblieben war, in drei Gruppen unterteilt: In eine depressive, eine hypomanische und eine normothyme Gruppe.

Als Kriterien für die Einteilung in die depressive Gruppe galten:

- a) keine erkennbare äußere Ursache für die augenblickliche depressive Verstimmung;
- b) ein Test - Score von ≥ 15 Punkten über dem Normwert der BS-Skalen.

Patienten mit einem Test - Score von ≤ 5 Punkten unter dem Normwert der BS - Skala wurden der hypomanen Gruppe zugeordnet, sofern der Grund der Hochstimmung nicht im Verhältnis zur Wirklichkeit stand oder gar völlig unangebracht war und sich zeitlich eindeutig abgrenzen ließ. Patienten mit Test-Scores zwischen 7 und maximal 25 Punkten auf den Selbstbeurkundlichkeitsfragebögen (BS und BS') wurden als normothym bezeichnet (44)(45)(46).

Auf Tabelle Nr. 8 sind die drei Untergruppen und die ermittelten Werte einander gegenübergestellt.

Es deutet sich an, daß die Patienten der einzelnen diagnostischen Untergruppen bei relativ geringen Unterschieden in den Plasmakonzentrationen unterschiedliche intraerythrozy-

Tabelle 8: Patienten, deren psychopathologisches Befinden sich während der Beobachtungszeit nicht wesentlich änderte. N = 14

	Pat.- code	depressive Pat.	Pat.- code	hypomane Pat.	Pat.- code	normo- thyme Pat.
Pla-Li Konz. [mval]	2)M.S.	0,51 $\pm$ 0,2	6)E.W.	0,56 $\pm$ 0,043	9)E.F.	0,65 $\pm$ 0,051
	4)A.N.	0,65 $\pm$ 0,12	8)F.F.	0,53 $\pm$ 0,13	10)H.L-S	0,70 $\pm$ 0,11
	5)H.D.	0,56 $\pm$ 0,062	15)R.U.	0,43 $\pm$ 0,10	18)B.Z.	0,76 $\pm$ 0,13
	7)M.H.	0,81 $\pm$ 0,35	16)K.A.	0,76 $\pm$ 0,01		
	12)E.M.	0,83 $\pm$ 0,088	19)L.W.	0,81 $\pm$ 0,46		
	14)A.T.	0,65 $\pm$ 0,23				
Ery-Li Konz. [mval]	2)M.S.	0,064 $\pm$ 0,03	6)E.W.	0,25 $\pm$ 0,016	9)E.F.	0,30 $\pm$ 0,034
	4)A.N.	0,32 $\pm$ 0,056	8)G.F.	0,12 $\pm$ 0,034	10)HL-S	0,175 $\pm$ 0,033
	5)H.D.	0,12 $\pm$ 0,03	15)R.U.	0,083 $\pm$ 0,010	18)B.Z.	0,52 $\pm$ 0,079
	7)M.H.	0,14 $\pm$ 0,068	16)K.A.	0,36 $\pm$ 0,015		
	12)E.M.	0,15 $\pm$ 0,02	19)L.W.	0,38 $\pm$ 0,185		
	14)A.T.	0,25 $\pm$ 0,1				
Ery-Li Quot. Pla [%]	2)M.S.	12 %	6)E.W.	46 %	9)E.F.	47 %
	4)A.N.	49 %	8)G.F.	23 %	10)H.L-S	24 %
	5)H.D.	23 %	15)R.U.	19,8 %	18)B.Z.	69,5 %
	7)M.H.	17 %	16)K.A.	48 %		
	12)E.M.	18 %	19)L.W.	48 %		
	14)A.T.	37 %				
Mittel- wert						
Pla:		0,668 $\pm$ 0,13		0,618 $\pm$ 0,16		0,703 $\pm$ 0,055
Ery:		0,174 $\pm$ 0,093		0,238 $\pm$ 0,13		0,331 $\pm$ 0,174
Quo- tient:		26 % $\pm$ 14,1		37 % $\pm$ 14,3		47 % $\pm$ 23,0

depressiv: Patienten mit Test-Scores $\geq$ 27,5 Punkten auf BS-Skala (bzw. $\geq$ 28 Punkten auf BS'-Skala)

hypoman: Patienten mit Test-Scores $\leq$ 7,5 Punkten auf BS-Skala (bzw. $\leq$ 8 Punkten auf BS'-Skala)

normothym: Patienten mit Test-Scores zwischen 7 Punkten und max. 25 Punkten

N = Anzahl der Patienten

täre Lithiumspiegel zeigen. Die als depressiv eingestuften Patienten haben als Kollektiv niedrigere Ery/Plasma-Lithiumquotienten als die zur Gruppe der Hypomanen zählenden Patienten. Die als normothym bezeichneten Patienten erreichten als Kollektiv den höchsten Ery/Plasma-Lithiumquotienten.

Wegen der zu geringen Stichprobenzahl konnte die Signifikanz der Unterschiede nicht berechnet werden. Abbildung Nr. 3 versucht diesen Zusammenhang auch graphisch darzustellen.

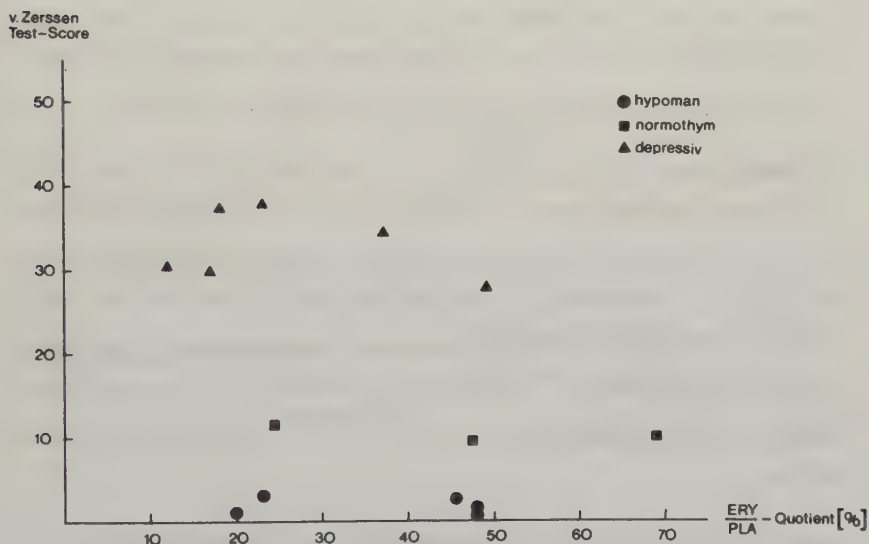


Abbildung 3: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Test-Score nach der BS-Skala und dem ERY/PLA-Lithiumquotienten bei 14 Patienten

depressiv: Patienten mit Test-Scores
≥ 27 Punkten

hypoman: Patienten mit Test-Scores
≤ 8 Punkten

normothym: Patienten mit Test-Scores zwischen
7 und maximal 25 Punkten

F) Verhalten des Ery/Plasma-Lithiumquotienten im intra- und interindividuellen Verlauf

Das Verhalten des Ery/Plasma-Lithiumquotienten während der Beobachtungsperiode im intra- und interindividuellen Verlauf ist auf Abbildung Nr. 4 dargestellt.

Es zeigt sich, daß große interindividuelle Unterschiede im Verhältnis von intra-/extrazellulärem Lithium auftreten. Der Quotient liegt zwischen 12 % und 72 %. Dieser Quotient bleibt jedoch bei ein- und demselben Patienten relativ konstant. Die Plasmakonzentrationen der in Abbildung Nr. 4 dargestellten 11 Fälle schwankten zwischen 0,51 mval und 0,83 mval.

In Abbildungen Nr. 5 bis Nr. 7 ist der zeitliche Verlauf der Lithiumkonzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten sowie das Verhalten der intra-/extrazellulären Lithiumquotienten und die Testscores der Selbstbeurteilungsskalen BS und BL von drei Patienten einzeln dargestellt. Bei nahezu gleichen Plasmalithiumspiegeln (zwischen 0,76 mval und 0,83 mval) reichen die Lithiumquotienten von 0,18 bis 0,72 (bzw. 18 % und 72 %).

Auch hier bleibt jeweils der Verlauf des intraindividuellen Lithiumquotienten relativ stabil.

Beim gesamten Patientenkollektiv war der Gradient zwischen intra- und extrazellulärer Lithiumkonzentration in keinem Fall größer als zwei- bis vierfach.

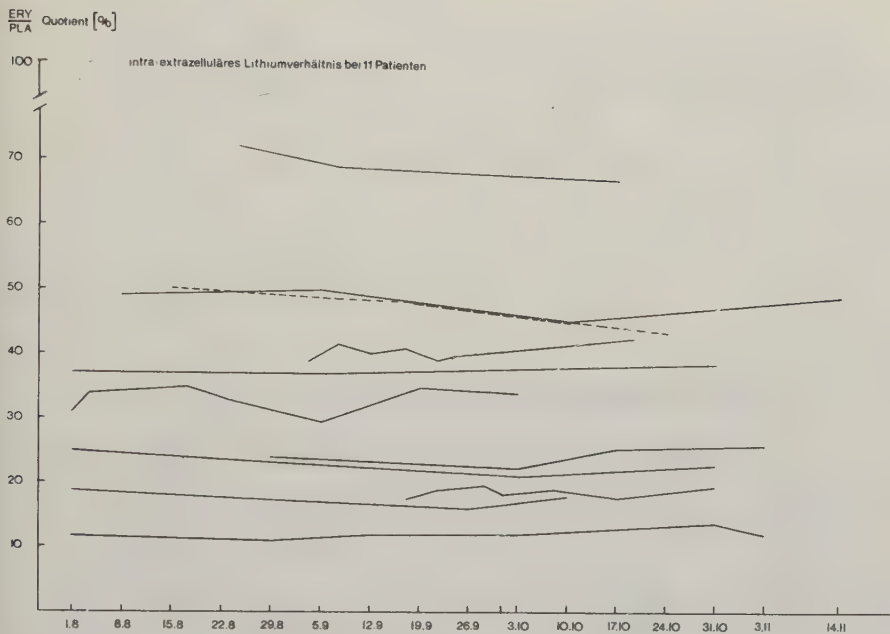


Abbildung 4: Das Verhalten des $\frac{\text{ERY}}{\text{PLA}}$ -Lithiumquotienten im intra- und interindividuellen Verlauf bei 11 Patienten

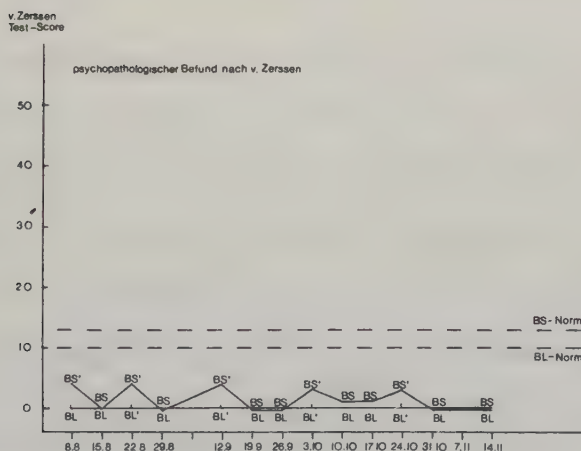
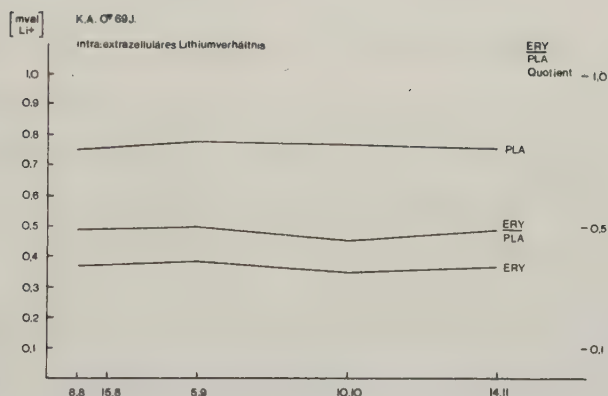


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Lithiumkonzentration im Plasma, in den Erythrozyten und das Verhalten des Ery/Plasma-Lithiumquotienten sowie die Testscores aus den Selbstbeurteilungsskalen BS und BL bei Patient K.A. 69 Jahre alt (Fall Nr. 16)

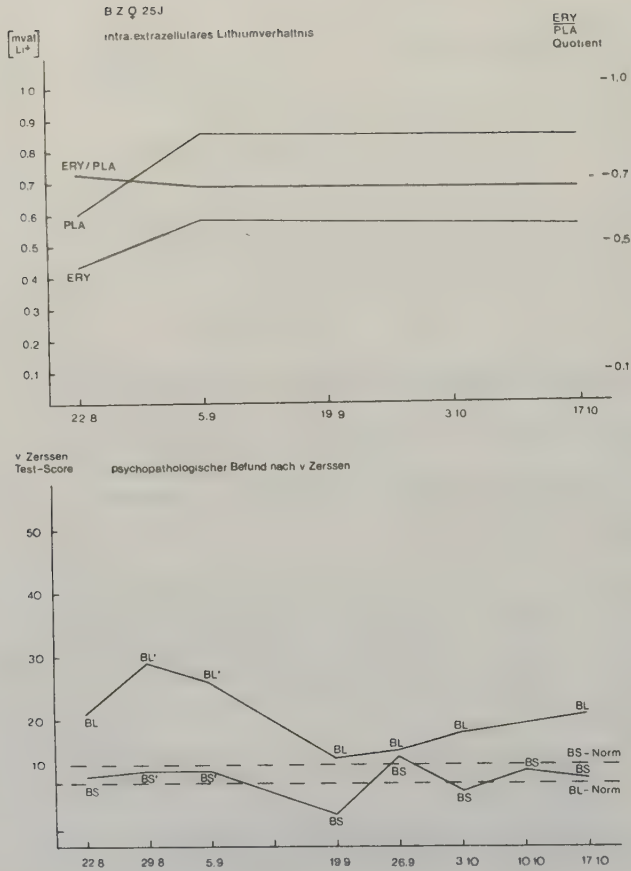


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Lithiumkonzentration im Plasma, in den Erythrozyten und das Verhalten des Ery/Plasma-Lithiumquotienten sowie die Testcores aus den Selbstbeurteilungsskalen BS und BL bei Patientin B.Z. 25 Jahre alt (Fall Nr. 18)

V. DISKUSSION

A) Erythrozyten als Modell für intrazelluläres Kompartiment

Als Modell für die Bestimmung des Lithiumgehaltes von Körperzellen, besonders der Zellen des Nervensystems bedienen wir uns der Erythrozyten. Ihre Zellmembranen haben in der physiologischen Forschung schon lange Modellcharakter.

Dies, obwohl Erythrozyten natürlich nicht alle Eigenschaften anderer Zellen besitzen, die so spezialisierte Funktionen verrichten wie Resorption, Sekretion und elektrische Erregungsübertragung.

Reife Erythrozyten haben keinen Kern und keine Mitochondrien. Sie beziehen die zur Aufrechterhaltung ihrer strukturellen und funktionellen Integrität notwendige Energie nicht aus aktivem aeroben Stoffwechsel trotz des hohen intrazellulären O_2 -Gehaltes (42). Im Vergleich zu anderen Körperzellen ist ihr H_2O -Gehalt gering (39).

Die klinische Bedeutung der Erythrozyten jedoch liegt auf der Hand. Sie sind sehr leicht und ohne weitere Belastung von Patienten und Kontrollpersonen isolierbar. Für uns ist ferner von Bedeutung, daß die "Natrium-Pumpe" in der Membran der roten Blutzelle trotz der anderweitigen Energiegewinnung derselben kaliumaktivierten, magnesiumabhängigen (ouabain-empfindlichen) und magnesiumaktivierten (ouabain-unempfindlichen) ATP - asen bedarf wie die Zellen im Gehirn (17).

Was das Lithiumion angeht, ist der Permeabilitätskoeffizient für den Lithiuminflux in nichtmyelinisierten Nervenfasern und in Erythrozyten annähernd gleich (16).

Bei Versuchen an Ratten konnte von FRAZER und Mitarbeitern gezeigt werden, daß das Maß der Anreicherung von Lithium im Gehirn und in Erythrozyten gleich ist, sowohl nach akuter als auch nach chronischer Verabreichung (13).

Nach zweiwöchiger Therapie mit Lithiumsalzen ist die Lithiumkonzentration in Erythrozyten bei Patienten mit deutlichen EEG-Veränderungen höher als bei solchen, die keine EEG-Abweichungen zeigen (43).

Es ergibt sich aus all dem, daß zusätzliche Bestimmungen des erythrozytären Lithiumgehalts eine bessere Aussage über die Konzentrationsverhältnisse im Gehirn zulassen als alleinige Bestimmungen der Plasmawerte.

B) Zur Änderung des Verteilungsverhältnisses von intrazellulärer zu extrazellulärer Lithiumkonzentration im Verlauf manisch - depressiver Psychosen

Bei der Prüfung des Lithiumverteilungsverhältnisses zwischen Plasma und Erythrozyten bei 46 manisch - depressiven Patienten kamen die Autoren ELIZUR, SHOPSIN, GERSHON und EHLBERGER (12) zu folgendem Schluß:

Ein Umschwung in Richtung Manie oder Depression im Verlauf einer Lithiumdauertherapie ist von einer signifikanten Än-

derung der Lithiumkonzentration in den roten Blutzellen begleitet (ausgedrückt als Ery/Plasma-Lithiumquotient). Diese Änderung im Lithiumverteilungsmuster stabilisiert sich nach Phasenremission und erreicht einen Wert von 30 % (d.h. einen Ery/Plasma-Lithiumquotienten von 0,30). Dieser Wert wird nach den Ergebnissen von ELIZUR et al. (12) nicht nur von Patienten in der krankheitsfreien Phase, sondern auch von Kontrollpersonen erreicht. Da sowohl ELIZUR und Mitarbeiter als auch wir selber die Untersuchungen an ambulanten Patienten unter Lithiumdauertherapie durchgeführt haben, kann angenommen werden, daß sich die aus dieser Vorgehensweise ergebenden Ungenauigkeiten bezüglich konstanter vorgeschriebener Lithium-einnahme durch die Patienten bei beiden Kollektiven ähneln.

Bei der Beobachtung des Krankheitsverlaufs von 19 manisch-depressiven Patienten über einen Zeitraum von vier Monaten gelang es uns nicht, die oben zitierten Ergebnisse zu bestätigen, weder mittels eines korrelationsstatistischen Vergleichsverfahrens noch durch graphische Darstellung der erhaltenen Daten. Dies, obwohl bei einzelnen Patienten erhebliche Stimmungsschwankungen vorkamen bis zum Umschwung einer depressiven Phase in eine manische Phase. Patientin R.U.

33 Jahre alt (Fall Nr. 15).

Worin können die Ursachen dieser unterschiedlichen Ergebnisse liegen?

1. In der Anlage der Untersuchungsmethode.

Im Gegensatz zur oben angeführten Autorengruppe von ELIZUR et al. erfolgte in unserer Studie die psychopathologische

Befundung der Patienten nach einem standardisierten und reproduzierbaren Verfahren (den BS- und BL-Selbsteinschätzungsfragebögen nach von ZERSSEN). Somit war es uns möglich, Stimmungsschwankungen quantitativ zu erfassen und im zeitlichen Verlauf direkt miteinander zu vergleichen.

ELIZUR und Mitarbeiter stellten ihre Diagnose nach der aspektmäßigen Beurteilung der Patienten durch zwei Psychiater. Diese Methode, wenn auch bei klinischer Diagnostizierung zuverlässig, erlaubt es jedoch nicht, zwei verschiedene Zustandsphasen im Psychischen Befinden objektiv miteinander zu vergleichen. Es besteht die Gefahr einer Beeinflussung des Ergebnisses durch tendenziöse Einstellung des Untersuchers.

2. In der Ermittlung der biochemischen Laborwerte.

Weder teilen die Autoren mit, durch wieviel Einzelbestimmungen sie zu den angegebenen Werten gelangten, noch, wann die Lithiumbestimmungen durchgeführt wurden.

Die Tatsache, daß Patienten während manischer und depressiver Phasen der bipolaren Krankheitsform erniedrigte intraerythrozytäre Lithiumkonzentrationen aufweisen während depressiver Phasen bei unipolarem Krankheitsverlauf aber erhöhte intraerythrozytäre Lithiumwerte im Verhältnis zur Krankheitsinterphase haben, könnte ein Zufallsbefund sein, vielleicht zurückzuführen auf ungenaue und unzureichende Medikamentenaufnahme der ambulanten Patienten oder auf methodische Mängel in der Bestimmung von intra- und extra-

zellulärem Lithium, was der Fall sein könnte, wenn die Bestimmung noch während der Resorptionsphase des Medikamentes durchgeführt wurden. Die Autoren berichten, daß in der Gruppe der akut depressiven Patienten mit einem unipolaren Krankheitsverlauf erhöhte intraerythrozytäre Lithiumwerte bestimmt wurden. In dem von uns untersuchten Kollektiv dagegen hatte eine Patientin aus der diagnostischen Kategorie der unipolaren endogenen Depression während einer depressiven Phase den absolut niedrigsten Ery/Plasma-Lithiumquotienten von 12 % (bzw. 0,12), und zwar über den Zeitraum von mehreren Wochen hinweg (Fall Nr. 2, Tabelle Nr. 2).

Daneben wird in derselben Studie über das Auftreten neurotoxischer Symptome bei einem Patienten unter Lithiumdauertherapie berichtet. Dieses Ereignis war begleitet von einem Anstieg der intrazellulären Lithiumkonzentration bis auf 61,6 % des Plasmawertes. Nach Normalisierung des Zustandes fiel der Anteil wieder auf 30 % ab. Dabei blieb während der ganzen Beobachtungszeit der Lithiumwert im Plasma konstant auf ca. 1,1 mval. Demgegenüber konnten wir beobachten, daß Ery/Plasma - Lithiumquotienten von 72 %, 76 % und sogar darüber ohne allzu störende Nebenwirkungen vertragen wurden. Da es sich bei der oben zitierten Beobachtung um eine Einzelstudie handelt, sollte sie nicht verallgemeinert werden. Eventuell liegt die Ursache in einer konstitutionell bedingten Überempfindlichkeit des Patienten dem Lithium gegenüber, zumal auch FRAZER und MENDELS in einer Studie an depressiven Patienten einen therapeutischen Erfolg ("clinical response")

erst bei Ery/Plasma-Lithiumquotienten von ca. 50 % erzielten (28). Ein direkter Vergleich zwischen der Studie von MENDELS und FRAZER, der Arbeit von ELIZUR et al. und unseren eigenen Beobachtungen ist jedoch nicht direkt zulässig, da:

1. Die Unterschiede der applizierten Dosen zu groß sind.

Während die Patienten aus dem Untersuchungskollektiv von MENDELS und FRAZER Lithiumdosierungen von 1.200 - 2.589 mg Lithiumcarbonat täglich erhielten und Plasmakonzentrationen von 0,78 - 1,37 mval erreichten, lagen die Dosierungen bei der von uns untersuchten Patientengruppe zwischen 900 und 1.125 mg Lithiumcarbonat (bzw. bei 1.608 mg Lithiumacetat) täglich. Die Lithiumkonzentrationen im Plasma schwankten zwischen 0,40 mval und 0,83 mval.

2. Aus Mangel an Kontrollmöglichkeit exogener Einflußfaktoren bei ambulanten Patienten. Wegen der standardisierten Bedingungen ihrer Forschungsstation war es MENDELS und FRAZER möglich, eine genaue Medikamenteneinnahme bezüglich der Dosis und des Einnahmezeitpunktes zu gewährleisten. Dies ist unter ambulanten Bedingungen nicht möglich. Auch können unter diesen Bedingungen diätetische Maßnahmen nicht durchgeführt werden, ganz zu schweigen von der Ausschaltung der Interaktion der Patienten mit sozio-ökonomischen Faktoren und ihren Folgen, die am Verlauf affektiver Psychosen mitbeteiligt sind. Bei der einmal wöchentlich erfolgten psychopathologischen Befunderhebung an ambulanten Patienten können Faktoren wie zirkadiane Rhythmen im Stimmungsbild und im hormonellen Geschehen nicht berücksichtigt werden.

Eine der Folgen ist, daß die Plasmalithiumkonzentrationen des ambulanten Patientenkollektivs große Schwankungen aufweisen; von 0,4 mval bis über 0,8 mval im Plasma bei der von uns untersuchten Gruppe und von 0,38 mval bis 0,79 mval in der Studie von ELIZUR et al. (12). Diese Werte, die zwar als Erhaltungsdosen ausreichend sein sollen (15), erweisen sich jedoch oftmals als nicht genügend effektiv. Das ist wohl auch die Ursache der großen Patientenzahl in unserer Studie, die trotz Lithiumtherapie noch Krankheitssymptome zeigen.

C) Verteilung des Lithiumions in intra- und extrazellulären Kompartimenten während verschiedener Stadien der manisch-depressiven Krankheit

Seit einigen Jahren ist die Frage nach der Verteilung des Lithiumions in verschiedenen Phasen der manisch-depressiven Krankheit Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Die veröffentlichten Studien weisen eine zum Teil noch verwirrende Vielfalt klinisch-experimenteller Befunde auf (19). Doch wird in letzter Zeit allgemein anerkannt, daß in verschiedenen Stadien der endogenen Psychose eine unterschiedliche Verteilung des Lithiumions im Körper vorkommt (17). Diese Umverteilung wirkt sich nicht auf die im Plasma bestimmten Lithiumspiegel aus (4).

Die entscheidende Frage, ob und welche Beziehung zwischen der Erscheinungsform und den Schweregraden der Krankheit und der unterschiedlichen Verteilung von therapeutisch verabreich-

tem Lithium besteht, ist bisher noch unbeantwortet.

Behauptungen, wonach manische Patienten erheblich mehr oral appliziertes Lithium im Organismus speichern würden als normothyme Kontrollpersonen, sind nach Untersuchungen von im Harn ausgeschiedenen Lithiummengen verschiedentlich postuliert worden (4). Bald darauf widersprachen andere Arbeitsgruppen diesen Aussagen (41). Es wurde vermutet, daß sich das retinierte Lithium im intrazellulären Verteilungsraum befinden würde (19)(20). In der Studie von ELIZUR et al. (12) konnte gezeigt werden, daß sich das retinierte Lithium nicht im intraerythrozytären Kompartiment befand. Dies entspricht auch unseren eigenen Befunden, die zeigen, daß manische und hypomanische Patienten ähnliche bzw. niedrigere Ery/Plasma-Lithiumquotienten aufweisen als normothyme Patienten, in keinem Fall aber erhöhte intraerythrozytäre Lithiummengen.

MENDELS und FRAZER führten Untersuchungen an 13 depressiven Patienten durch und fanden einen signifikanten Unterschied im intra/extrazellulären Lithiumverhältnis bei Patienten, bei denen Lithium antidepressiv wirkte ("responders") und solchen, wo Lithium keine antidepressive Wirkung entfaltete ("non-responders"). Bei weitgehend gleichem Plasmaspiegel war der intrazelluläre Lithiumgehalt bei den "non-responders" niedriger als bei den "responders". Die Patienten mit dem hohen intra/extrazellulären Lithiumquotienten gehörten zur Gruppe der bipolar Depressiven (28).

Trotz der gravierenden Unterschiede im methodischen Vorgehen zwischen der Arbeit von MENDELS und FRAZER und unserer Be-

obachtungsreihe können wir in diesem Punkt eine gewisse Übereinstimmung feststellen.

Zwar überlappen sich die Ery/Plasma-Lithiumquotienten der verschiedenen diagnostischen Untergruppen, doch allein die depressiven Patienten zeigen erheblich erniedrigte intraerythrozytäre Lithiumkonzentrationen im Bereich von 12 % bis 18 % des Plasmawertes. Bei der korrelationsstatistischen Auswertung ergab sich ein Koeffizient von $r = 0,485$ ($2\alpha < 0,10$) nach der Spearman Rangkorrelation für den Zusammenhang zwischen hohem depressiven Test-Score und erniedrigtem Ery/Plasma-Lithiumquotienten. In einem weiteren Punkt ergibt sich Übereinstimmung zwischen den von MENDELS und FRAZER veröffentlichten Ergebnissen und unseren eigenen Beobachtungen. Sie berichteten, daß sich das Verhältnis von intra/extrazellulärer Lithiumkonzentration - nach Erstellung eines Gleichgewichtes - bei jedem einzelnen Patienten auf einen relativ stabilen Wert einpendelt, unabhängig von den gemessenen Lithiumplasmaspiegeln. Im Verlauf der viermonatigen Untersuchung haben auch wir diesen Eindruck gewonnen (Abb. Nr.4). Es zeigte sich, daß selbst außerordentlich große Schwankungen im Plasmaspiegel diesen Wert nur geringfügig beeinflussen.

Die daraus folgende Frage, ob es sich hierbei um eine Folgeerscheinung der Krankheit handelt oder um eine genetisch kontrollierte Funktion im hypothetischen Lithium-Transportmechanismus, ist von entscheidender Bedeutung. Wegen des zu kleinen Patientenkollektivs und gewisser methodischer Unzulänglichkeiten können wir diese Frage noch nicht sicher beantworten.

Aus Erfahrungen mit tierexperimentellen Befunden (13), pharmakogenetischen Untersuchungsergebnissen an Zwillingspaaren (31) und unserer Beobachtung, daß selbst extreme Stimmungsschwankungen wie der Umschwung einer depressiven Phase in eine hypomanische den einmal erreichten Ery/Plasma-Lithiumquotienten nicht wesentlich beeinflussen, neigen wir aber zu der Annahme einer genetisch gesteuerten Kontrolle der Verteilung des Lithiumions an biologischen Membranbarrieren.

Die Einbeziehung biologischer und genetischer Faktoren bei der Einteilung der depressiven Patienten zusätzlich zu phänomenologischen und krankheitsgeschichtlichen Kriterien könnte die Indikationsweise von Lithiumsalzen beeinflussen. Sollte sich die Vermutung bestätigen, wonach eine optimale Entfaltung der therapeutischen und prophylaktischen Eigenschaften des Lithiumions bei depressiven Patienten mit einer hohen intrazellulären Anreicherung gekoppelt ist, so hätte dies praktische Konsequenzen für zukünftige Behandlungsschemen.

Man könnte die intrazelluläre Lithiumanreicherung in einem bestimmten, noch festzulegenden zeitlichen Intervall als Maßstab für die Effektivität der Lithiumwirkung benutzen. Sollte in dieser Zeit eine bestimmte, ebenfalls noch festzulegende Mindestkonzentration in den roten Blutzellen nicht erreicht werden, so wäre dies ein Hinweis zur Umstellung der Therapie auf eine der anderen Klassen von Antidepressiva.

Die Kontrolle der intra/extrazellulären Lithiumkonzentration in Verbindung mit psychopathologischer Befunderhebung böte

so eine Möglichkeit für eine effektivere und individuell differenziertere Therapie und Prophylaxe manisch-depressiver Krankheiten. Dies ist im Augenblick Gegenstand weiterer Nachforschungen.

Daß die drei in Abb. Nr.5 bis Nr.7 exemplarisch vorgestellten Fälle bezüglich ihrer individuellen Lithiumquotienten in die drei unterschiedlichen diagnostischen Untergruppen der manisch-depressiven Krankheit passen, könnte unter unseren Versuchsbedingungen ein Zufallsbefund sein.

Wir haben ferner den Eindruck gewonnen, daß selbst zusätzlich applizierte psychotrop wirksame Pharmaka diesen Lithiumquotienten nicht beeinträchtigen. Dies ergibt sich aus der Beobachtung von fünf Patienten, die während des stationären Aufenthaltes in der Klinik zusätzliche Psychopharmaka erhielten. Nach Absetzen dieser Medikamente und Entlassung aus der Klinik ergaben die ambulant durchgeführten Lithiumkonzentrationsbestimmungen im Blut der Patienten, daß der in der Klinik eingestellte Lithiumquotient weiterhin stabil blieb. Es handelte sich dabei um Antidepressiva vom Amitriptylin- und Imipramintyp (Saroten^R, Tofranil^R) und um die Neuroleptika Clozapin, Haloperidol und Laevomepromazin (Leponex^R, Haloperidol^R, Neurocil^R).

Da aber unsere Beobachtungen in diesem Punkt nicht umfassend genug sind, vermögen sie lediglich ein vorläufiges Ergebnis darzustellen.

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem intra/extrazellulären Lithiumverhältnis erkennen (Abbildung Nr. 2).

Der Einfluß des Geschlechts auf die Verteilung der Ery/Plasma-Lithiumquotienten kann nicht beurteilt werden, da sich in dem untersuchten Patientenkollektiv 15 Frauen und nur 4 Männer befanden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten, die zur Prophylaxe affektiver Psychosen unter Lithiumdauertherapie stehen, die psychopathologische Befindlichkeit quantitativ reproduzierbar erfaßt und mit Lithiumkonzentrationen in den Erythrozyten und im Plasma in Beziehung gesetzt.

Die klinische Bedeutung des Quotienten aus den Lithiumspiegeln in den Erythrozyten und im Plasma (Ery/Plasma-Lithiumquotient) wird untersucht und die Ergebnisse mit Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen verglichen.

Diese Arbeit ist als eine Voruntersuchung angelegt (pilot study) und dient als Grundlage einer nachfolgenden Langzeituntersuchung.

Zunächst wurden verschiedene in der Literatur angegebene Methoden der intraerythrozytären Lithiumbestimmung erprobt und ein Meßverfahren erarbeitet, welches einfach durchzuführen ist und gut reproduzierbare Werte liefert. Hierbei werden die Erythrozyten durch 6%-iges n-Butanol hämolysiert, wodurch bei günstigem Verdünnungsverhältnis eine für die Atomabsorptionsspektrophotometrie geeignete Viskosität erreicht wird.

Von 58 Patienten, die im Zeitraum vom 1. Juli 1973 bis zum 14. November 1973 die Lithiumsprechstunde der Psychiatrischen Universitätsklinik München aufsuchten, wurden 19 ambulante Patienten ausgewählt, bei denen eine ausreichende Zahl von Lithiumkonzentrationsbestimmungen und psychopathologischen

Zustandsbeurteilungen vorlagen.

Der psychische Befund wurde mit den Selbstbeurteilungsfragebögen nach von ZERSSSEN wöchentlich ermittelt. Die Lithiumkonzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten und die Ery/Plasma-Lithiumquotienten wurden in Abständen von ein bis sieben Wochen bestimmt.

Bei den Ergebnissen zeigen sich große interindividuelle Unterschiede des Ery/Plasma-Lithiumquotienten beim Gesamtkollektiv (zwischen 0,12 und 0,72). Im Gegensatz dazu bleiben im intra-individuellen Verlauf die Ery/Plasma-Lithiumquotienten weitgehend konstant - auch bei stärkeren Schwankungen des Plasmalithiumspiegels. Die Quotienten änderten sich auch nicht, wenn die Befindlichkeit der Patienten erheblichen Schwankungen unterworfen war. Dies betrifft auch den extremen Fall eines Umschwungs einer manischen in eine depressive Phase.

Bei Patienten, die während der gesamten Untersuchungsperiode hohe Test-Scores in den Selbstbeurteilungsfragebögen nach von ZERSSSEN erreichen, zeigte sich allerdings eine Tendenz zu erniedrigten Ery/Plasma-Lithiumquotienten. Dieses Ergebnis konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden. Zwischen dem Alter der Patienten und der intraerythrozytären Lithiumanreicherung ergab sich kein Zusammenhang.

Bei fünf Patienten wurde der Einfluß von Psychopharmaka, die zusätzlich zu Lithium appliziert wurden, untersucht. Antidepressiva vom Amitriptylin- und Imipramintyp und die Neuroleptika Clozapin, Haloperidol und Laevomepromazin veränder-

ten den einmal eingestellten Ery/Plasma-Lithiumquotienten nicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Widerspruch zu Mitteilungen in der Literatur, wonach sich der Ery/Plasma-Lithiumquotient bei Änderungen des psychischen Befindens ebenfalls ändert. Sie unterstützen dagegen die Hypothese einer genetisch determinierten Steuerung der Verteilung von Lithium zwischen Erythrozyten und Plasma.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Angst, J.; Battegay, R.; Bente, D.; Berner, P.;
Broeren, W.; Cornu, F.; Dick, P.; Engelmeier, M.P.;
Heimann, H.; Heinrich, K.; Helmchen, H.; Hippus, H.;
Pöldinger, W.; Schmidlin, P.; Schmitt, W.; Weiss, P.:
Das Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für
Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).
Arzneimittel - Forsch. 19, 399 - 404 (1969)
2. Angst, J.: Die Lithiumprophylaxe affektiver Psychosen
Ars Medici 60, 29 - 40 (1970)
3. Amidsen, A.: Serum Lithium Determinations for Clinical
Use. Scan.J.clin.Lab.Invest. 20, 104 - 108 (1967)
4. Almy, G.L.; Taylor, M.A.: Lithium Retention in Mania.
Arch.Gen.Psychiatry 29, 232 - 234 (1973)
5. Baastrup, P.C.; Schou, M.: Lithium as a Prophylactic
Agent. Arch.Gen.Psychiatry, 16, 162 - 172 (1967)
6. Blijenberg, B.G.; Leijnse, B.: The Determination of
Lithium in Serum by Atomic Absorption Spectroscopy
and Flame Emission. Spectroscopy. Clin.Chim.Acta,
19, 97 - 99 (1968)
7. Bunney, W.E.; Goodwin, F.K.; Murphy, D.L.: The "Switch
Process" in Manic Depressive Illness. Arch.Gen.
Psychiatry, 27, 312 - 317 (1972)
8. Cade, J.F.L.: Lithium Salts in Treatment of Psychotic
Excitement. Med.J.Aust., 36, 349 - 352 (1949)
9. Corrodi, H.; Fuxe, K.; Hökfelt, T.; Schou, M.: The
Effects of Lithium on Cerebral Monamine Neurons.
Psychopharmacologia 11, 345 - 353 (1967)

10. Den Hertog, A.; Ploeger, E.J.: Mechanism of Action of Lithium Salts. Psychiat.Neurol.Neurochir. 76, 529-535 (1973)
11. Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten (ICD = International Classification of Diseases - 8. Revision). Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971
12. Elizur, A.; Shopsin, B.; Gershon, S.; Ehlberger, A.: Intra/Extracellular Lithium Ratios and Clinical Course in Affective States. Clin.Pharm.Ther. 13, 947 - 952 (1972)
13. Frazer, A.; Mendels, J.; Secunda, S.K.; Cochrane, C.M.; Bianchi, C.P.: The Prediction of Brain Lithium Concentrations from Plasma or Erythrocyte Measures. J.Psychiat.Res. 10, 1 - 7 (1973)
14. Frazer, A.; Secunda, S.K.; Mendels, J.: A Method for the Determination of Sodium, Potassium, Magnesium and Lithium Concentrations in Erythrocytes. Clin.Chim.Acta 36, 499 - 509 (1972)
15. Gershon, S.: Lithium in Mania. Clin.Pharm.Ther. 11, 168 - 187 (1970)
16. Giacobini, E.: The Effect of Lithium on the Nerve Cell. Acta psychiat.scand., Suppl. 207, 85 - 90 (1969)
17. Glen, A.J.M.; Reading, H.W.: Regulatory Action of Lithium in Manic-Depressive Illness. The Lancet 7840, 1239 - 1241 (1973)
18. Greil, W.; Sold, M.; Patscheke, H.; Brossmer, R.: Effects of Lithium, Sodium and Potassium on the Calcium Dependent Platelet Aggregation. In: Erythrocytes, Thrombocytes, Leucocytes. Hg.: Gerlach, E.; Moser, K.; Deutsch, E.; Wilmanns, W., S. 285, Stuttgart, G.Thieme-Verlag 1973

19. Greenspan, K.; Green, R.; Durell, J.: Retention and Distribution Patterns of Lithium. Amer.J.Psychiat. 125, 104 - 111 (1968)
20. Greenspan, K.; Goodwin, F.K.; Bunney, W.E.; Durell, J.: Lithium Ion Retention and Distribution. Arch.Gen. Psychiat. Vol. 19, 664 - 673 (1968)
21. Hamilton, M.: A Rating Scale for Depression. J.Neural. Neurosurg.Psychiat. 23, 56 - 63 (1960)
22. Heinemann, G.: Atomabsorptionsspektrometrische Bestimmungen von Blei im Blut und Harn mit dem Delves-Sampling-System. Z.Klin.Chem. Klin.Biochem. 11, 197 - 201 (1973)
23. Hippius, H.; Matussek, N.: Pharmakotherapie und Biochemie depressiver Syndrome. Münch.Med.Wschr. 116, 775 - 782 (1974)
24. Ho, A.K.S.; Gershon, S.; Pinckney, L.: The Effects of Acute and Prolonged Lithium Treatment on the Distribution of Electrolytes, Potassium and Sodium. Arch. intern.Pharmacodyn. 186, 54 - 65 (1970)
25. Ho, A.K.S.; Loh, H.H.; Craves, G.; Hitzemann, R.J.; Gershon, S.: The Effect of Prolonged Lithium Treatment on the Synthesis Rate and Turnover of Monamines in Brain Regions of Rats. Europ.J.Pharmacol. 10, 176 - 182 (1970)
26. Jain, M.; Jain, K.M.: Understanding Biochemical Pathology of Depressive Illness. Psychiat.Neurol. Neurochir. 76, 285 - 295 (1973)
27. Matussek, N.: Die Catecholamin- und Serotoninhypothese der Depression. In: Das depressive Syndrom. Hg.: Hippius, H. und Selbach, H.S., Berlin: Urban & Schwarzenbeck (1969), S. 3

28. Mendels, J.; Frazer, A.: Intracellular Lithium Concentration and Clinical Response. *J.Psychiat.Res.* 10, 9-18 (1973)
- 28a. Mendels, J.; Frazer, A.; Secunda, S.K.: Intra-Erythrocyte Sodium and Potassium in Manic-Depressive Illness. *Biol.Psychiat.* 5, 165-171 (1972)
29. Naylor, G.J.; Dick, D.A.T.; Dick, E.G.; Le Poiderin, D.; Whyte, S.F.: Erythrocyte Membrane Cation Carrier in Depressive Illness. *Psychological Medicine* 3, 502-508 (1973)
30. Nuller, Y.L.; Smulevich, A.B.: Quantitative Assessment of the Prophylactic Effects of Lithium Salts. *Soviet Neurology and Psychiatry* 2, 3-11 (1973)
31. Pichot, P.: Therapy Resistent Depression. *Methodological Questions. Pharmakopsychiat.* 7, 80-84 (1974)
32. Prien, R.F.; Klett, C.J.; Caffey, E.M.: Lithium Prophylaxis in Recurrent Affective Illness. *Am.J. Psychiat.* 131 (1974)
33. Rafaelsen, C.J.; Mellerup, E.T.: Mechanism of Action of Lithium Salts. *Psychiat.Neurol. Neurochir.* 76, 523-528 (1973)
34. Sartorius, N.: Description and Classification of Depressive Disorders. *Pharmakopsychiat.* 7, 76-79 (1974)
35. Schou, M.: Lithium Studies 3. Distribution between Serum and Tissues. *Acta pharmacol. et toxicol.* 15, 115-124 (1958)
36. Schou, M.: Lithium als Psychopharmakon. *Fortschr.Neurol. Psychiat.* 37, 349-383 (1969)

37. Schou, M.: Lithium: Elimination Rate, Dosage, Control, Poisoning, Goiter, Mode of Action. Acta psychiat. scand., Suppl. 207, 49 - 54 (1969)
38. Schou, M.: Practical Problems of Lithium. Psychiat. Neurol. Neurochir. 76, 511 - 522 (1973)
39. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, Erythrozyten und Hämoglobin, Seite 392, Stuttgart: G. Thieme Verlag 1970
40. Solomon, A.K.: The Permeability of the Human Erythrocyte to Sodium and Potassium. J.Gen.Physiol. 36, 57 - 69 (1952)
41. Stokes, J.W.; Mendels, J.; Secunda, S.K.; Dyson, W.L.: Lithium Excretion and Therapeutic Response. J.Nerv. Ment.Dis. 154, 43 - 49 (1972)
42. Whittam, R.: Transport and Diffusion in Red Blood Cells. London: Edw. Arnold Ltd. 1964
43. Zakowska - Dabrowska, T.; Rybakowski, J.: Lithium Induced EEG Changes: Relation to Lithium Levels in Serum and Red Blood Cells. Acta psychiat.scand. 49, 457 - 465 (1973)
44. v. Zerssen, D.; Koeller, D.-M.; Rey, E.-R.: Die Befindlichkeits-Skala (BS) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittsuntersuchungen. Arzneim.-Forsch. 20, 915 - 918 (1970)
45. v. Zerssen, D.: Die Beschwerden - Liste als Test. Therapiewoche 25, 1 - 7 (1971)
46. v. Zerssen, D.: Selbstbeurteilungen - Skalen zur Abschätzung des "subjektiven Befundes". Arch.Psychiat.Nervenkr. 217, 299 - 311 (1973)

Lebenslauf

geboren am: 3. November 1948
in : Waldenburg/Polen
Eltern : Vater, Kalman Wajsberg
Mutter, Hinda Wajsberg, geb. Solarz

Schulbildung: Von 1954 bis 1959 Besuch der Grundschule in Nathania/Israel.
Seit 1959 in der Bundesrepublik ansässig.
1959 bis 1967 Besuch des Landschulheims Dr. Greite in Feldaßing/Obb.

Reifeprüfung: 13. Juli 1967 am Neusprachlichen Gymnasium in Weilheim/Obb.

Studium : Wintersemester 1967/68 und Sommersemester 1968
Studium der Tiermedizin an der LMU - München.
Wintersemester 1968/69 bis Wintersemester 1974/75 Studium der Humanmedizin an der LMU - München.

Vorphysikum: 19. Februar 1970, Universität München

Physikum : 06. Oktober 1971, Universität München

Staatsexamen: 05. Februar 1975, Universität München

Medizinalassistentenzeit: 01. April 1975 bis 31. Juli 1975 an der II. Medizinischen Klinik rechts der Isar.
01. November 1975 bis 29. Februar 1976 an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching.
Ab 01. März 1976 an der I. Frauenklinik der Universität München.

